Trelegy®
Modelo de texto de bula – Profissional de saúde

LEIA ESTA BULA ATENTAMENTE ANTES DE INICIAR O TRATAMENTO

I - IDENTIFICAÇÃO DO MEDICAMENTO

Trelegy®

furoato de fluticasona/brometo de umeclidínio/trifenatato de vilanterol

APRESENTAÇÃO

Trelegy® é um pó para inalação por via oral contido em dois strips de alumínio, sendo um strip com furoato de fluticasona e um strip com umeclidínio + vilanterol, acondicionados em um dispositivo plástico (Ellipta®) com 14 ou 30 doses.

O dispositivo é embalado em uma bandeja com tampa laminada.

Cada inalação de **Trelegy®** fornece uma dose de 92/55/22 mcg de furoato de fluticasona, umeclidínio e vilanterol. Isso corresponde a uma dose teórica de 100 mcg de furoato de fluticasona, 62,5 mcg de umeclidínio e 25 mcg de vilanterol.

USO INALATÓRIO POR VIA ORAL
USO ADULTO

COMPOSIÇÃO

Cada dose contém:

furoato de fluticasona.....100 mcg
umeclidínio (equivalente a 74,2 mcg de brometo de umeclidínio).....62,5 mcg
vilanterol (equivalente a 40 mcg de trifenatato de vilanterol).....25 mcg
Excipientes: lactose monoidratada, estearato de magnésio. q.s.p. ..... 1 dose

II - INFORMAÇÕES TÉCNICAS AOS PROFISSIONAIS DE SAÚDE

1. INDICAÇÕES

Trelegy® é indicado para o tratamento de manutenção de pacientes adultos com doença pulmonar obstrutiva crônica (DPOC) moderada (e um histórico documentado de ≥2 exacerbações moderadas ou ≥1 exacerbação grave nos últimos 12 meses) ou DPOC grave a muito grave, que não estejam adequadamente tratados com monoterapia ou terapia dupla.

2. RESULTADOS DE EFICÁCIA

Estudos clínicos com Trelegy®

A eficácia de **Trelegy®**, administrado uma vez ao dia, foi avaliada em pacientes com diagnóstico clínico de DPOC em dois estudos controlados por ativo (Estudo clínico 1 e Estudo clínico 2). Ambos os estudos são multicêntricos, randomizados, duplo-cego, grupo-paralelo e recrutaram pacientes sintomáticos com pontuação do CAT ≥ 10 e em tratamento de manutenção da DPOC diário por pelo menos três meses anteriores à admissão no estudo.

Quando da admissão ao estudo, as combinações de tratamento para DPOC mais comuns reportadas nos Estudos 1 e 2 foram corticosteroide inalatório (ICS) + beta2-agonista de ação prolongada (LABA) + antagonista muscarínico de ação prolongada (LAMA) (28%, 34%, respectivamente), ICS + LABA (29%, 26%, respectivamente), LAMA + LABA (10%, 8%, respectivamente) e LAMA (9%, 7%, respectivamente). Estes pacientes poderiam também estar utilizando outros medicamentos para DPOC (por exemplo, mucolíticos ou antagonistas do receptor de leucotrieno). Durante a triagem, os pacientes precisavam demonstrar:

- Volume expiratório forçado no primeiro segundo (VEF_1) pós broncodilatador <50% do valor normal previsto (obstrução do fluxo de ar grave/muito grave) (e >1 exacerbação moderada ou grave no estudo 2) OU

- VEF_1 pós broncodilatador ≥50% a <80% do valor normal previsto (obstrução moderada do fluxo de ar) e um histórico documentado de ≥2 exacerbações moderadas (piora dos sintomas da DPOC requerendo tratamento com corticosteroide oral/sistêmico e/ou antibióticos) ou ≥1 exacerbação grave (hospitalização) nos últimos 12 meses.

Estudo 1

A eficácia de **Trelegy®** foi avaliada em um estudo de 24 semanas controlado por ativo com extensão de até 52 semanas em um subgrupo de pacientes (estudo CTT116853, FULFIL). A população demográfica ao longo dos dois braços de tratamento foi: média de idade de 63,9 anos, 85% brancos, 74% do sexo masculino e com histórico de tabagismo médio de 39,4 anos/maço, com 44% identificados como fumantes atuais. Na triagem, a média do percentual do VEF_1 pós-broncodilatador era de 45% e 65% dos pacientes reportaram histórico de uma ou mais exacerbações moderadas/graves no ano anterior.

Trelegy® administrado uma vez ao dia demonstrou melhora estatisticamente significativa na função pulmonar (definida pela alteração desde a linha de base do VEF_1 pré-dose na Semana 24; desfecho coprimário) comparado com budesonida/formoterol (BUD/FOR) 400/12 mcg

administrado duas vezes ao dia (vide Tabela 1*)*. O efeito broncodilatador de **Trelegy®** foi evidente desde o primeiro dia de tratamento e sustentado ao longo do período de tratamento de 24 semanas.

Trelegy® demonstrou melhora estatisticamente significativa em comparação a BUD/FOR na Semana 24 na Qualidade de Vida Relacionada à Saúde, mensurada pela pontuação total do Questionário Respiratório de St. George (SGRQ: *St. George's Respiratory Questionnaire*) (desfecho coprimário) e análise do percentual de respondedores do SGRQ, pontuação do Teste de Avaliação da DPOC (CAT: *COPD Assessment Test*) e análise do percentual de respondedores do CAT, e também para sintomas respiratórios mensurados usando a pontuação da Avaliação de Sintomas Respiratórios em DPOC (E-RS™: DPOC) e pontuações de subescalas ao longo das Semanas 21-24, falta de ar mensurada usando a pontuação do Índice de Dispneia Transicional (TDI: *Transitional Dyspnoea Index*) na Semana 24, e uso de medicação de resgate mensurado pelo número médio de eventos por dia ao longo das Semanas 1-24 (vide Tabela 1).

Trelegy® demonstrou redução estatisticamente significativa na taxa anual de exacerbações moderadas/graves (ou seja, que exigem tratamento com antibióticos ou corticosteroides ou hospitalização; extrapolado dos dados até a Semana 24) em comparação a BUD/FOR. Foi observada uma redução no risco de exacerbação moderada/grave com **Trelegy®** em comparação a BUD/FOR (com base na análise do tempo para a primeira exacerbação) (vide Tabela 1).

Tabela 1. Principais desfechos de eficácia até a Semana 24 (Estudo CTT116853)

	Trelegy® 100/62,5/25 mcg 1x/dia (n= 911)	**BUD/FOR 400/12 mcg 2x/dia (n=899)**	**Comparação com BUD/FOR**	
			Diferença do Tratamento (IC de 95%) valor de *p*	**Razão do Tratamento (IC de 95%) valor de *p***
VEF_1 pré-dose (L) na Semana 24, alteração média de LS a partir da linha de base (EP) [a, e]	0,142 (0,0083)	-0,029 (0,0085)	0,171 (0,148, 0,194) p<0,001	-
Pontuação Total de SGRQ na Semana 24, alteração média de LS a partir da linha de base (EP) [a, f]	-6,6 (0,45)	-4,3 (0,46)	-2,2 (-3,5, -1,0) p<0,001	-
Percentual de respondedores de acordo com a pontuação total de SGRQ na Semana 24 [f, h]	50%	41%	-	1,41 [b] (1,16, 1,70) p<0,001
Taxa anual de exacerbação moderada/grave de DPOC durante o tratamento (com base nos dados até a Semana 24)	0,22	0,34	-	0,65 [c] (0,49, 0,86) p=0,002
Incidência de exacerbação moderada/grave de DPOC até a Semana 24, %	10%	14%	-	0,67 [d] (0,52, 0,88) p=0,004
E-RS: Pontuação total de DPOC durante as Semanas 21-24, alteração média de LS a partir da linha de base (EP) [g]	-2,31 (0,157)	-0,96 (0,160)	-1,35 (-1,79, -0,91) p<0,001	-
Percentual de respondedores de acordo com E-RS: Pontuação total de DPOC durante as Semanas 21-24, [g, h]	47%	37%	-	1,59 [b] (1,30, 1,94) p<0,001
Pontuação focal de TDI na Semana 24, média de LS (EP) [f]	2,29 (0,096)	1,72 (0,099)	0,57 (0,30, 0,84) p< 0,001	-
Respondedores de acordo com a pontuação focal de TDI na Semana 24, % [f, h]	61%	51%	-	1,61 [b] (1,33, 1,95) p<0,001
Porcentagem de dias de atividade diária com pontuação 2 (capaz de realizar mais atividades do que de costume) ao longo das Semanas 1-24, alteração média de LS a partir da linha de base (EP)	0,0 (0,38)	-0,1 (0,39)	0,1 (-0,9, 1,1) p=0,817	-
Número médio de eventos de uso de medicação de resgate por dia ao longo das Semanas 1-24, alteração média de LS a partir da linha de base (EP)	-0,1 (0,04)	0,1 (0,04)	-0,2 (-0,3, -0,1) p<0,001	-
Pontuação de CAT na Semana 24, alteração média de LS a partir da linha de base (EP) [f]	-2,5 (0,18)	-1,6 (0,19)	-0,9 (-1,4, -0,4) p<0,001	-

Respondedores de acordo com a pontuação de CAT na Semana 24, %[h]	53%	45%	-	1,44 [b] (1,19, 1,75) p<0,001

Abreviações: BUD= budesonida; FOR= formoterol; IC= intervalo de confiança; VEF_1= volume expiratório forçado no primeiro segundo; L= litros; LS= mínimos quadrados; mcg= microgramas; n= número na população com intenção de tratar; DP= desvio padrão; EP= erro padrão; SGRQ= Questionário Respiratório de St. George; CAT= Teste de Avaliação de DPOC; E-RS= Avaliação de Sintomas Respiratórios; TDI= Índice de Dispneia Transicional

[a] Desfechos coprimários
[b] Razão de Probabilidade.
[c] Razão de Taxas.
[d] Razão de Risco com base na análise de tempo até o primeiro evento
[e] Diferença de tratamento estatisticamente significativa para FF/UMEC/VI vs. BUD/FOR também observada nas Semanas 2, 4 e 12
[f] Diferença de tratamento estatisticamente significativa para FF/UMEC/VI vs. BUD/FOR também observada na Semana 4
[g] Diferença de tratamento estatisticamente significativa para FF/UMEC/VI vs. BUD/FOR também observada em cada um dos períodos de 4 semanas ao longo da duração do estudo
[h] Resposta foi definida como uma redução de ≥ 4 unidades a partir da linha de base para SGRQ, uma redução de ≥ 2 unidades a partir da linha de base para a pontuação total de E-RS e para CAT e uma pontuação de ≥ 1 unidade para TDI

Os resultados de função pulmonar, qualidade de vida relacionada à saúde, sintomas e exacerbações em até 52 semanas de tratamento em um subconjunto de pacientes (n=430) foram consistentes com os resultados em até 24 semanas.

Estudo 2

A eficácia em longo prazo de **Trelegy®** (FF/UMEC/VI) administrado uma vez ao dia em pacientes com DPOC com um histórico de exacerbação moderada ou grave nos últimos 12 meses foi avaliada em um estudo de 52 semanas ativo-controlado com a associação em dose fixa de furoato de fluticasona/vilanterol (FF/VI) 100/25 mcg e umeclidínio/vilanterol (UMEC/VI) 62,5/25 mcg (randomização 2:2:1) (estudo CTT116855, IMPACT). A população demográfica ao longo dos três braços de tratamento foi: média de idade de 65 anos, 77% brancos, 66% do sexo masculino e com um histórico de tabagismo médio de 46,6 anos/maço, com 35% identificados como fumantes atuais. Na triagem, a média do percentual do VEF1 pós-broncodilatador era de 46% e mais de 99% dos pacientes reportaram histórico de uma ou mais exacerbações moderadas/graves no ano anterior.
Pacientes tratados com **Trelegy®** demonstraram redução estatisticamente significativa na taxa anual de exacerbações moderadas/graves (desfecho principal) comparado com furoato de fluticasona/vilanterol e comparado com umeclidínio/vilanterol. Ver na Tabela 2 os resultados do desfecho de eficácia.

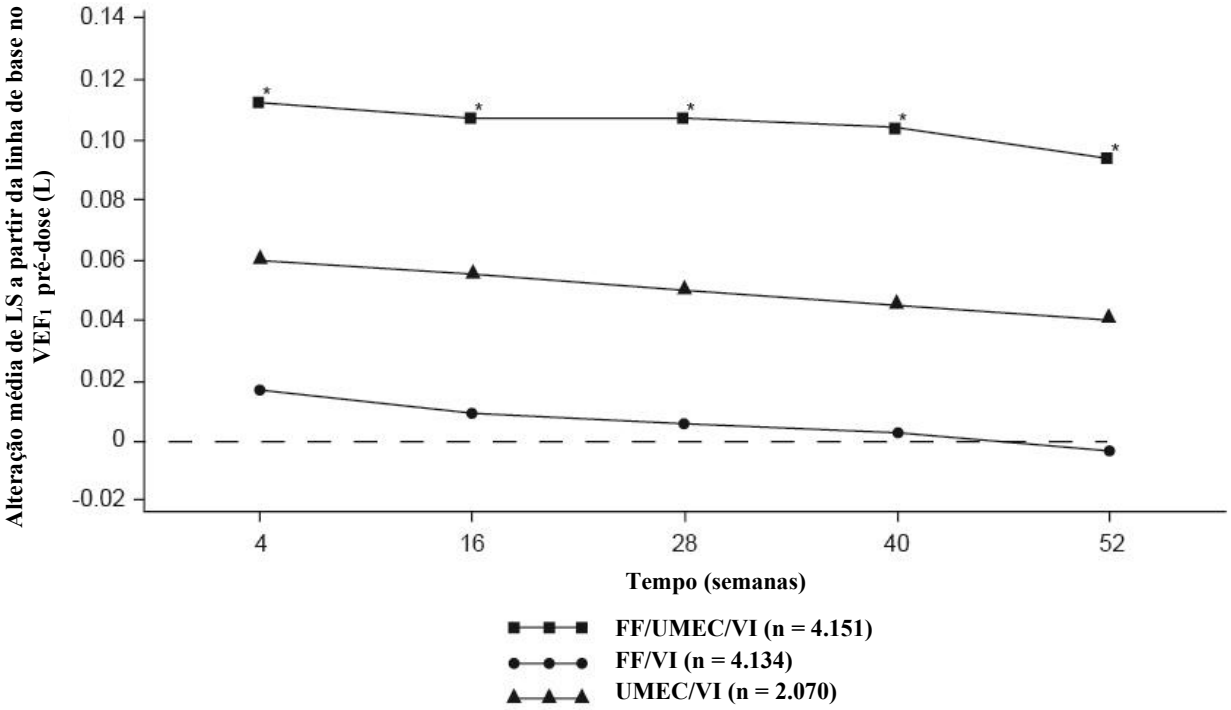
Tabela 2. Desfechos de eficácia principais (Estudo CTT116855)

	Trelegy® (n = 4.151)	**FF/VI (n = 4.134)**	**UMEC/VI (n = 2.070)**	**Trelegy® vs. FF/VI**	**Trelegy® vs. UMEC/VI**
Taxa de exacerbações moderadas/graves[a]					
Exacerbações por ano	0,91	1,07	1,21		
Redução na taxa (%) 95% IC Valor de p				15% 10, 20 p<0,001	25% 19, 30 p<0,001
Tempo até a primeira exacerbação moderada/grave					
Pacientes com um evento (%)	47%	49%	50%		
Redução do risco (%) 95% IC Valor de p				14,8% 9,3; 19,9 p<0,001	16,0% 9,4; 22,1 p<0,001
Taxa de exacerbações graves					
Exacerbações por ano	0,13	0,15	0,19		
Redução na taxa (%) 95% IC Valor de p				13% -1, 24 p=0,064	34% 22, 44 p<0,001
VEF_1 pré-dose (L) na semana 52					
Alteração média de LS da linha de base (EP)	0,094 (0,004)	-0,003 (0,04)	0,040 (0,006)		
Diferença de tratamento 95% IC Valor de p				0,097 0,085; 0,109 p<0,001	0,054 0,039; 0,069 p<0,001
Pontuação total no SGRQ na semana 52					
Alteração média de LS da linha de base (EP)	-5,5 (0,23)	-3,7 (0,24)	-3,7 (0,35)		
Diferença de tratamento 95% IC Valor de p				-1,8 -2,4; -1,1 p<0,001	-1,8 -2,6; -1,0 p<0,001
Respondedores de acordo com a pontuação total do SGRQ na semana 52					
Respondedores[b] (%)	42%	34%	34%		
Razão de probabilidade 95% IC Valor de p				1,41 1,29; 1,55 p<0,001	1,41 1,26; 1,57 p<0,001

IC= intervalo de confiança; VEF_1= volume expiratório forçado no primeiro segundo; L= litros; LS= mínimos quadrados; mcg= microgramas; n= número da população com intenção de tratar; EP= erro padrão; SGRQ= Questionário Respiratório de St. George
a Desfecho primário
b Definido com uma pontuação total no SGRQ de quatro unidades abaixo da linha de base ou menor

Os efeitos sobre a função pulmonar (mudança na linha de base do VEF_1 pré-dose) de **Trelegy®** comparado com FF/VI e UMEC/VI para o VEF_1 pré-dose foram observados em todos os intervalos de tempo ao longo do andamento do estudo de 52 semanas (ver Figura 1).

Figura 1. Alteração média dos mínimos quadrados (LS) da linha de base no VEF_1 pré-dose (L)



*p<0,001 versus FF/VI e p<0,001 versus UMEC/VI

A redução do número médio de ocasiões/dia do uso de medicação de resgate beta$_2$-agonista e a porcentagem de períodos de 24 horas sem a necessidade de uso de medicação de resgate foi estatisticamente significativa em pacientes que receberam **Trelegy®** comparado a FF/VI ou UMEC/VI nas semanas 49 a 52 (ver Tabela 3) e estas diferenças foram observadas ao longo do andamento do estudo de 52 semanas.

Pacientes que receberam **Trelegy®** tiveram uma redução significativamente maior estatisticamente nos despertares noturnos devido aos sintomas de DPOC comparado a FF/VI ou UMEC/VI nas semanas 49 a 52 (ver Tabela 3) e estas diferenças foram observadas ao longo do andamento do estudo de 52 semanas para UMEC/VI e para a maioria dos intervalos de tempo para FF/VI.

Tabela 3. Outros desfechos (Estudo CTT116855)

	Trelegy® (n = 4.151)	**FF/VI (n = 4.134)**	**UMEC/VI (n = 2.070)**	**Trelegy® vs. FF/VI**	**Trelegy® vs. UMEC/VI**
Número médio de ocasiões/dia do uso de medicação de resgate nas semanas 49 a 52					
Alteração média de LS a partir da linha de base (SE)	0,16 (0,031)	0,44 (0,032)	0,46 (0,045)		
Diferença de tratamento 95% IC Valor de p				-0,28 -0,37; -0,19 p<0,001	-0,30 -0,41; -0,19 p<0,001
Porcentagem dos períodos de 24 horas sem necessidade de medicação de resgate nas semanas 49 a 52					
Alteração média de LS a partir da linha de base (SE)	-1,9 (0,61)	-7,1 (0,62)	-6,3 (0,89)		
Diferença de tratamento 95% IC Valor de p				5,2 3,5; 6,9 p<0,001	4,4 2,3; 6,5 p<0,001
Despertares noturnos devido a sintomas de DPOC nas semanas 49 a 52					
Alteração média de LS a partir da linha de base (SE)	-0.21 (0.012)	-0.16 (0.013)	-0.12 (0.018)		
Diferença de tratamento 95% IC Valor de p				-0,05 -0,08; -0,01 p=0,005	-0,10 -0,14; -0,05 p<0,001
IC=intervalo de confiança; LS=quadrados mínimos; n= número da população com intenção de tratar; SE=erro padrão.					

O tratamento com **Trelegy®** demonstrou melhora clinicamente significativa de -2,0 pontos na pontuação do Teste de Avaliação da DPOC (CAT) a partir da linha de base na semana 52. As diferenças foram estatisticamente significativas quando comparado com FF/VI (-0,5; 95% IC: -0,8, -0,2; p<0,001) e com UMEC/VI (-0,4; 95% IC: -0,8 , -0.1; p=0,021). A taxa de resposta do CAT (definida como 2 unidades abaixo da linha de base ou inferior) na semana 52 foi estatisticamente significativamente maior para pacientes tratados com **Trelegy®** (42%) comparado a FF/VI (37%; razão de probabilidade 1,24; 95% IC:1,14 , 1,36; p<0,001) e com UMEC/VI (36%; razão de probabilidade 1,28; 95% IC: 1,15 , 1,43; p<0,001).

A falta de ar, mensurada pela pontuação focal do Índice de Dispneia Transicional (TDI) na Semana 52, foi medida em um subgrupo de pacientes (n = 5.058 de 10 países: Bélgica, Canadá, República Tcheca, Dinamarca, Alemanha, Holanda, Polônia, Espanha, Reino Unido, EUA). O tratamento com **Trelegy®** (n = 2.029) demonstrou uma melhora estatisticamente significativa em comparação com FF / VI (n = 2.014), O LS da pontuação média total do TDI de 0,98 e 0,71, respectivamente, uma diferença de 0,27 (95% IC: 0,04 , 0,49; p = 0,020). Não foi observado um efeito estatisticamente significante entre **Trelegy®** e UMEC / VI (n = 1.015), LS da pontuação média total do TDI de 0,98 e 0,89, respectivamente, uma diferença de 0,09 (IC 95%: -0,19, 0,37; p = 0,522). A proporção de respondedores pelo TDI (definida como pelo menos 1 unidade) foi estatisticamente significativamente maior para **Trelegy®** (36%) em comparação com FF/VI (29%; razão de probabilidade de 1,36; IC 95%: 1,19, 1,55; p <0,001) e UMEC/VI (30%; razão de probabilidade 1,33; 95% IC: 1,13 , 1,57; p <0,001) na semana 52.

Outros estudos de eficácia de suporte

O estudo 200812 foi um estudo de não-inferioridade de 24 semanas (N=1.055) que comparou **Trelegy®** com furoato de fluticasona/vilanterol 100/25 mcg + umeclidínio 62,5 mcg, coadministrados como terapia com múltiplos dispositivos uma vez ao dia, a pacientes com histórico de exacerbações moderadas a graves nos últimos 12 meses. Neste estudo, **Trelegy®** foi não inferior comparado com FF/VI+UMEC na melhora do VEF_1 pré-dose a partir da linha de base na semana 24. A margem de não-inferioridade pré-estabelecida era de 50 mL.

Umeclidínio com furoato de fluticasona/vilanterol

Em dois estudos de 12 semanas, controlados por placebo (200109 e 200110), a adição de umeclidínio (62,5 mcg) ao furoato de fluticasona/vilanterol (100/25 mcg) uma vez ao dia em pacientes adultos com diagnóstico clínico de DPOC resultou em melhoras estatisticamente significativas e clinicamente relevantes no desfecho primário de VEF_1 pré-dose no dia 85, comparado à adição de placebo ao furoato de fluticasona/vilanterol (124 mL [IC de 95%: 93, 154, p<0,001] no estudo 200109 e 122 mL [IC de 95%: 91, 152, p<0,001] no estudo 200110).

Estudos de 12 meses com furoato de fluticasona /vilanterol

Dois estudos de 52 semanas, randomizados, duplo-cegos, de grupos paralelos (HZC102970 e HZC102871) compararam a taxa anual de exacerbações moderadas/graves em pacientes adultos com diagnóstico clínico de DPOC tratados com furoato de fluticasona/vilanterol ou com vilanterol uma vez ao dia. Os resultados de uma análise integrada de ambos os estudos mostraram que o tratamento com furoato de fluticasona/vilanterol 100/25 mcg, uma vez ao dia, resultou em uma redução de 27% na taxa anual de exacerbações moderadas/graves de DPOC, comparado com vilanterol (IC de 95%: 16, 37 [p<0,001]). Reduções no risco de exacerbação moderada/ grave (com base na análise do tempo até a primeira exacerbação) e na taxa de exacerbações exigindo uso de corticosteroides foram também observadas com furoato de fluticasona/vilanterol 100/25 mcg uma vez ao dia comparado com vilanterol.

3. CARACTERÍSTICAS FARMACOLÓGICAS

Mecanismo de ação

Furoato de fluticasona, umeclidínio e vilanterol representam três classes de medicamentos: um corticosteroide sintético, um antagonista dos receptores muscarínicos de ação prolongada (também conhecido como LAMA ou anticolinérgico) e um agonista seletivo do receptor beta$_2$ de ação prolongada (LABA), respectivamente.

- **furoato de fluticasona**

O furoato de fluticasona é um corticosteroide com potente atividade anti-inflamatória. O mecanismo preciso através do qual o furoato de fluticasona atua sobre os sintomas da DPOC não é conhecido. Os corticosteroides demonstraram ter uma ampla gama de ações sobre múltiplos tipos celulares (*por exemplo*, eosinófilos, macrófagos, linfócitos) e mediadores (por exemplo, citocinas e quimiocinas) envolvidos na inflamação.

- **umeclidínio**

O umeclidínio é um antagonista dos receptores pan-muscarínicos de ação prolongada (também conhecido como anticolinérgico). O umeclidínio exerce sua atividade broncodilatadora inibindo competitivamente a ligação da acetilcolina com os receptores colinérgicos muscarínicos na musculatura lisa das vias aéreas e demonstra lenta reversibilidade do subtipo M3 do receptor muscarínico humano *in vitro* e uma longa duração da atividade *in vivo* quando a administração é feita diretamente nos pulmões em modelos pré-clínicos.

- **vilanterol**

O vilanterol é um LABA seletivo. Os efeitos farmacológicos de medicamentos agonistas do beta$_2$-adrenoceptor, incluindo vilanterol, são pelo menos em parte atribuíveis à estimulação da adenilato ciclase intracelular, a enzima que catalisa a conversão do trifosfato de adenosina (ATP) em 3'-5' adenosina monofosfato cíclica (AMP cíclico). O aumento dos níveis de AMP cíclico causa o relaxamento da musculatura lisa brônquica e a inibição da liberação de mediadores de hipersensibilidade imediata das células, especialmente dos mastócitos.

Efeitos farmacodinâmicos

- **Efeitos cardiovasculares**

O efeito de **Trelegy®** no intervalo QT não foi avaliado em um estudo completo de QT (TQT). Estudos completos de QT para furoato de fluticasona/vilanterol e umeclidínio/vilanterol não revelaram efeitos clinicamente relevantes sobre o intervalo QT em doses clínicas de furoato de fluticasona, umeclidínio e vilanterol (veja abaixo).

O efeito de umeclidínio/vilanterol sobre o intervalo QT foi avaliado em um estudo de QT controlado por placebo e moxifloxacino, envolvendo a administração de umeclidínio/vilanterol 125/25 mcg ou 500/100 mcg uma vez ao dia por 10 dias em 103 voluntários saudáveis. A diferença média máxima nos prolongamentos do intervalo QT (corrigidos utilizando o método de Fridericia, QTcF) em relação ao placebo após a correção de linha de base foi de 4,3 (IC de 90%=2,2 a 6,4) milissegundos, vistos 10 minutos após a administração de umeclidínio/vilanterol 125/25 mcg e 8,2 (IC de 90%=6,2 a 10,2) milissegundos 30 minutos após a administração de umeclidínio/vilanterol 500/100 mcg. Não foi observado efeito clinicamente relevante no prolongamento do intervalo QT (corrigido utilizando o método de Fridericia) na dose de 125/25 mcg de umeclidínio/vilanterol. Além disso, não foram observados efeitos clinicamente significativos de umeclidínio/vilanterol no ritmo cardíaco durante o monitoramento com Holter por 24 horas em 281 pacientes que receberam umeclidínio/vilanterol 125/25 mcg uma vez ao dia por até 12 meses.

O efeito de furoato de fluticasona/vilanterol no intervalo QT foi avaliado em um estudo cruzado, duplo-cego, de múltiplas doses, controlado por placebo e positivo, em 85 voluntários saudáveis. A diferença média máxima (limite de confiança superior de 95%) em QTcF em relação ao placebo após a correção de linha de base foi de 4,9 (7,5) milissegundos e 9,6 (12,2) milissegundos vistos 30 minutos após a administração de 200/25 mcg de furoato de fluticasona/vilanterol e 800/100 mcg de furoato de fluticasona/vilanterol, respectivamente. Um aumento dependente da dose na frequência cardíaca também foi observado. A diferença média máxima (limite de confiança superior de 95%) na frequência cardíaca a partir do placebo após a correção de linha de base foi de 7,8 (9,4) batimentos/min e 17,1 (18,7) batimentos/min vistos 10 minutos após a administração de furoato de fluticasona/vilanterol 200/25 mcg e furoato de fluticasona/vilanterol 800/100 mcg, respectivamente.

Não foram observados efeitos clinicamente relevantes no intervalo QTc na revisão dos ECGs lidos centralmente dos 911 indivíduos com DPOC expostos a furoato de fluticasona/umeclidínio/vilanterol por até 24 semanas, ou no subconjunto de 210 indivíduos expostos por até 52 semanas.

Farmacocinética

Quando furoato de fluticasona, umeclidínio e vilanterol foram administrados em combinação por via inalatória através de um único inalador em indivíduos saudáveis, a farmacocinética de cada componente foi semelhante à observada quando cada uma dessas substâncias ativas foi administrada como combinação de furoato de fluticasona/vilanterol ou como combinação de umeclidínio/vilanterol, ou umeclidínio em monoterapia. Portanto, quando não houver estudos realizados com FF/UMEC/VI em combinação, foram utilizadas informações farmacocinéticas de estudos com FF/VI, UMEC/VI ou FF, UMEC ou VI em monoterapia.

Foram conduzidas análises de farmacocinética populacional para furoato de fluticasona/umeclidínio/vilanterol usando uma combinação de dados farmacocinéticos de três estudos fase III em 821 indivíduos com DPOC. Nestas análises os níveis sistêmicos (C_{max} no estado de equilíbrio e AUC_{0-24}) de furoato de fluticasona, umeclidínio e vilanterol após a administração de furoato de fluticasona/umeclidínio/vilanterol em um único inalador (combinação tripla) estiveram dentro do intervalo dos níveis observados administrando furoato de fluticasona/vilanterol mais umeclidínio em dois inaladores, combinações duplas (furoato de fluticasona/vilanterol e umeclidínio/vilanterol), bem como monoterapias (furoato de fluticasona, umeclidínio e vilanterol).

A análise de covariáveis demonstrou uma depuração aparente superior (42%) para FF na comparação entre FF/VI e FF/UMEC/VI; contudo, isto não é considerado clinicamente relevante.

Absorção

- **furoato de fluticasona**

Após a administração de **Trelegy®** por via inalatória em indivíduos saudáveis, a $C_{máx}$ de furoato de fluticasona ocorreu em 15 minutos. A biodisponibilidade absoluta de furoato de fluticasona quando administrado na forma de furoato de fluticasona/vilanterol por inalação foi, em média, de 15,2%, principalmente devido à absorção da porção inalada da dose que chega aos pulmões, com contribuição desprezível da absorção oral. Após a administração repetida de furoato de fluticasona/vilanterol por via inalatória, alcançou-se o estado de equilíbrio dentro de 6 dias, com acúmulo de até 1,6 vez.

- **umeclidínio**

Após a administração de **Trelegy®** por via inalatória em indivíduos saudáveis, a $C_{máx}$ de umeclidínio ocorreu em 5 minutos.

A biodisponibilidade absoluta de umeclidínio quando administrado em monoterapia por inalação foi, em média, de 13%, com contribuição desprezível da absorção oral. Após a administração repetida de umeclidínio por via inalatória, alcançou-se o estado de equilíbrio dentro de 7 a 10 dias, com acúmulo de 1,5 a 2 vezes.

- **vilanterol**

Após a administração de **Trelegy®** por via inalatória em indivíduos saudáveis, a $C_{máx}$ de vilanterol ocorreu em 7 minutos.

A biodisponibilidade absoluta de vilanterol quando administrado na forma de furoato de fluticasona/vilanterol por inalação foi, em média, de 27%, com contribuição desprezível da absorção oral. Após a administração repetida de furoato de fluticasona/vilanterol por via inalatória, alcançou-se o estado de equilíbrio dentro de 6 dias, com acúmulo de 1,5 vez.

Distribuição

- **furoato de fluticasona**

Após a administração intravenosa de furoato de fluticasona a indivíduos saudáveis, o volume médio de distribuição foi de 661 litros. A ligação às proteínas plasmáticas *in vitro* no plasma humano foi >99,6%.

- **umeclidínio**

Após a administração intravenosa de umeclidínio a indivíduos saudáveis, o volume médio de distribuição foi de 86 litros. A ligação às proteínas plasmáticas *in vitro* no plasma humano foi, em média, de 89%.

- **vilanterol**

Após a administração intravenosa de vilanterol a voluntários saudáveis, o volume médio de distribuição em estado de equilíbrio foi de 165 litros. A ligação às proteínas plasmáticas *in vitro* no plasma humano foi, em média, de 94%.

Metabolismo

- **furoato de fluticasona**

Estudos *in vitro* demonstraram que o furoato de fluticasona é metabolizado principalmente por CYP3A4 e é um substrato para o transportador glicoproteína P (P-gp). O furoato de fluticasona é metabolizado principalmente através da hidrólise do grupo S-fluorometil carbotioato em metabólitos com atividade corticosteroide significativamente reduzida. A exposição sistêmica aos metabólitos é baixa.

- **umeclidínio**

Estudos *in vitro* demonstraram que o umeclidínio é metabolizado principalmente pela CYP2D6 e é um substrato para o transportador P-gp. As principais vias metabólicas do umeclidínio são a oxidação (hidroxilação, O-desalquilação), seguida por conjugação (glicuronidação, etc.), resultando em uma gama de metabólitos com atividade farmacológica reduzida ou cuja atividade farmacológica não foi estabelecida. A exposição sistêmica aos metabólitos é baixa.

- **vilanterol**

Estudos *in vitro* demonstraram que o vilanterol é metabolizado principalmente por CYP3A4 e é um substrato para o transportador P-gp. A principal via metabólica é a O-desalquilação para uma gama de metabólitos com atividade de agonista $beta_1$ e $beta_2$ significativamente reduzida. Os perfis metabólicos plasmáticos após a administração oral de vilanterol em um estudo com radiomarcação em seres humanos foram consistentes com o metabolismo de primeira passagem elevado. A exposição sistêmica aos metabólitos é baixa.

Interações entre medicamentos

Um estudo de doses repetidas foi realizado em indivíduos saudáveis com a combinação de furoato de fluticasona/vilanterol (200/25 mcg) e cetoconazol (400 miligramas, um forte inibidor de CYP3A4 e inibidor da Pgp). A administração concomitante aumentou a $AUC_{(0-24)}$ e $C_{máx}$ médias do furoato de fluticasona em 36% e 33%, respectivamente. O aumento na exposição ao furoato de fluticasona foi associado a uma redução de 27% no cortisol sérico médio ponderado em 0-24 horas. A administração concomitante aumentou a $AUC_{(0-t)}$ e $C_{máx}$ médias de vilanterol em 65% e 22%, respectivamente. O aumento na exposição ao vilanterol não foi associado a um aumento nos efeitos sistêmicos relacionados a $beta_2$-agonistas sobre a frequência cardíaca ou nível de potássio no sangue.

Furoato de fluticasona, umeclidínio e vilanterol são substratos da P-gp. Um estudo de interação medicamentosa de doses repetidas realizado em indivíduos saudáveis que receberam umeclidínio/vilanterol ou umeclidínio e verapamil (240 miligramas), um inibidor de P-gp e inibidor moderado de CYP3A4, não revelou efeitos clinicamente significativos na farmacocinética de vilanterol ou umeclidínio.

O efeito de um genótipo metabolizador lento de CYP2D6 na farmacocinética de umeclidínio em estado de equilíbrio foi avaliado em voluntários saudáveis (metabolizadores normais de CYP2D6 e metabolizadores lentos de CYP2D6). Não foi observada diferença clinicamente significativa na exposição sistêmica ao umeclidínio (500 mcg, que é oito vezes maior do que a dose terapêutica) após a administração diária repetida por via inalatória em indivíduos metabolizadores normais e lentos de CYP2D6.

Eliminação

- **furoato de fluticasona**

A meia-vida de eliminação plasmática aparente de furoato de fluticasona após a administração de furoato de fluticasona/vilanterol por via inalatória foi, em média, de 24 horas. Após a administração intravenosa, a meia-vida da fase de eliminação foi, em média, de 15,1 horas. A depuração plasmática após a administração intravenosa foi de 65,4 litros/hora. A excreção urinária representou aproximadamente 2% da dose administrada por via intravenosa. Em humanos, após a administração oral, o furoato de fluticasona foi eliminado principalmente pela via metabólica, sendo os metabólitos excretados quase que exclusivamente nas fezes, com <1% da dose radioativa recuperada eliminada na urina.

- **umeclidínio**

A meia-vida de eliminação plasmática de umeclidínio após a administração por via inalatória por 10 dias foi, em média, de 19 horas, com 3% a 4% da droga excretados de forma inalterada na urina no estado de equilíbrio. A depuração plasmática após a administração intravenosa foi de 151 litros/hora. Após a administração intravenosa, aproximadamente 58% da dose radiomarcada administrada foram excretados nas fezes e aproximadamente 22% foram excretados na urina. A excreção de material relacionado ao medicamento nas fezes após a administração intravenosa indicou secreção na bile. Após a administração oral, 92% da dose radiomarcada administrada foram excretados principalmente nas fezes. Menos de 1% da dose administrada por via oral (1% da radioatividade recuperada) foi excretado na urina, o que sugere absorção desprezível após a administração oral.

- **vilanterol**

A meia-vida de eliminação plasmática de vilanterol após a administração por via inalatória por 10 dias foi, em média, de 11 horas. O *clearance* plasmático de vilanterol após a administração intravenosa foi de 108 litros/hora. Após a administração oral de vilanterol radiomarcado, 70% da radiomarcação foram excretados na urina e 30% nas fezes. A principal via de eliminação do vilanterol foi a via metabólica, seguida pela excreção de metabólitos na urina e nas fezes.

Populações Especiais de Pacientes

Em uma análise farmacocinética populacional (n = 821), o impacto de covariantes demográficas (raça,/etnia, idade, gênero, peso) na farmacocinética de furoato de fluticasona, umeclidínio e vilanterol foram avaliadas. Insuficiências renal e hepática foram avaliadas em estudos com furoato de fluticasona/vilanterol ou umeclidínio/vilanterol.

- **Raça**

Em indivíduos do leste asiático com DPOC, (japoneses e descendentes do leste asiático) (n=113) que receberam furoato de fluticasona/umeclidínio/vilanterol, as estimativas da AUC_{ss} de furoato de fluticasona foram, em média 30% maiores em comparação a indivíduos caucasianos. Entretanto, não é esperado que estas maiores exposições sistêmicas tenham um efeito clinicamente relevante na excreção sérica ou urinária de cortisol em 24 horas. Não houve efeito da raça na farmacocinética de umeclidínio ou vilanterol em indivíduos com DPOC.

Não foram observadas diferenças clinicamente relevantes que justificasse ajuste de dose na exposição sistêmica de furoato de fluticasona, umeclidínio ou vilanterol com base na raça.

- **Idosos**

Não foram observados efeitos clinicamente relevantes que justificasse ajuste da dose com base na idade.

Comprometimento renal

Trelegy® não foi avaliado em indivíduos com comprometimento renal. Entretanto, foram conduzidos estudos com furoato de fluticasona/vilanterol e umeclidínio/vilanterol.

Um estudo de farmacologia clínica de furoato de fluticasona/vilanterol demonstrou que a insuficiência renal grave (*clearance* de creatinina <30 mL/min) não resultou em exposição significativamente maior ao furoato de fluticasona ou vilanterol ou efeitos sistêmicos mais acentuados de corticosteroides ou agonistas $beta_2$ de ação prolongada em comparação a indivíduos saudáveis.

Um estudo conduzido em indivíduos com insuficiência renal grave que receberam umeclidínio/vilanterol não demonstrou evidência de um aumento na exposição sistêmica ao umeclidínio ou ao vilanterol ($C_{máx}$ e AUC). Foram conduzidos estudos *in vitro* de ligação proteica entre indivíduos com comprometimento renal grave e voluntários saudáveis, sendo que não foi observada evidência clinicamente significativa de alteração na ligação a proteínas.

Os efeitos da hemodiálise não foram estudados.

Comprometimento hepático

Trelegy® não foi avaliado em indivíduos com comprometimento hepático. Entretanto, foram conduzidos estudos com furoato de fluticasona/vilanterol e umeclidínio/vilanterol.

Após a administração repetida de furoato de fluticasona/vilanterol por 7 dias, foi observado um aumento na exposição sistêmica ao furoato de fluticasona (até três vezes, medida pela $AUC_{(0–24)}$) em indivíduos com insuficiência hepática (*Child-Pugh* A, B ou C) em comparação com indivíduos saudáveis. O aumento na exposição sistêmica ao furoato de fluticasona (furoato de fluticasona/vilanterol 200/25 mcg) em indivíduos com insuficiência hepática moderada (*Child-Pugh* B) foi associado a uma redução média de 34% no cortisol sérico, em comparação com indivíduos saudáveis. Em indivíduos com insuficiência hepática grave (*Child-Pugh* C) que receberam furoato de fluticasona/vilanterol 100/12,5 mcg, não houve redução no cortisol sérico (aumento de 10% no cortisol sérico).

Após a administração repetida de furoato de fluticasona/vilanterol por 7 dias, não foi observado aumento significativo na exposição sistêmica ao vilanterol ($C_{máx}$ e AUC) em indivíduos com comprometimento hepático leve, moderado ou grave (*Child-Pugh* A, B ou C).

Não foram observados efeitos sistêmicos $beta_2$-adrenérgicos (frequência cardíaca ou potássio sérico) clinicamente relevantes da combinação de furoato de fluticasona/vilanterol em indivíduos com insuficiência hepática leve ou moderada (vilanterol, 25 mcg) ou com insuficiência hepática grave (vilanterol, 12,5 mcg), em comparação com indivíduos saudáveis.

Indivíduos com insuficiência hepática moderada não apresentaram evidências de aumento na exposição sistêmica a umeclidínio ou vilanterol ($C_{máx}$ e AUC). Foram conduzidos estudos *in vitro* de ligação proteica entre indivíduos com insuficiência hepática moderada e voluntários saudáveis, sendo que não foi observada evidência clinicamente significativa de alteração na ligação a proteínas.

O umeclidínio não foi avaliado em indivíduos com insuficiência hepática grave.

Outras características de pacientes

Não foram observadas diferenças clinicamente relevantes que justificassem ajuste da dose com base no efeito de sexo ou peso em indivíduos com DPOC. Metabolizadores lentos de CYP2D6 não demonstraram evidências de um efeito clinicamente significativo do polimorfismo genético de CYP2D6 na exposição sistêmica ao umeclidínio.

4. CONTRAINDICAÇÕES

Trelegy® é contraindicado para pacientes com alergia grave à lactose ou à proteína do leite ou que tenham apresentado hipersensibilidade a furoato de fluticasona, umeclidínio, vilanterol ou qualquer um dos excipientes.

Este medicamento é contraindicado para uso por pacientes com alergia grave à lactose ou à proteína do leite.

5. ADVERTÊNCIAS E PRECAUÇÕES

O uso de **Trelegy®** não foi estudado em pacientes com asma e não é recomendado para essa população de pacientes.

Exacerbações

Trelegy® é destinado ao tratamento de manutenção da DPOC e não deve ser utilizado para alívio de sintomas agudos, ou seja, como terapia de resgate para o tratamento de episódios agudos de broncoespasmo. Os sintomas agudos devem ser tratados com um broncodilatador inalatório de ação rápida.

O aumento do uso de broncodilatadores de ação rápida para alívio sintomático indica uma deterioração do controle e os pacientes devem ser examinados por um médico.

Os pacientes não devem interromper a terapia com **Trelegy®** sem a supervisão de um médico, uma vez que os sintomas podem recorrer após a descontinuação.

Broncoespasmo paradoxal

Assim como acontece com outras terapias inalatórias, o broncoespasmo paradoxal pode ocorrer com um aumento imediato no chiado após a administração, podendo ser potencialmente fatal. O tratamento com **Trelegy®** deve ser descontinuado imediatamente, o paciente deve ser avaliado e terapia alternativa instituída se necessário.

Efeitos cardiovasculares

Efeitos cardiovasculares, como arritmias cardíacas, por exemplo, fibrilação atrial e taquicardia, podem ser observados após a administração de antagonistas dos receptores muscarínicos ou agentes simpaticomiméticos, incluindo umeclidínio ou vilanterol, respectivamente. Portanto, **Trelegy®** deve ser utilizado com cautela em pacientes com doença cardiovascular instável ou potencialmente fatal.

Pacientes com comprometimento hepático

Os pacientes com insuficiência hepática moderada a grave em tratamento com **Trelegy®** devem ser monitorados para reações adversas sistêmicas relacionadas a corticosteroides (ver o item Farmacocinética – Populações Especiais de Pacientes).

Efeitos sistêmicos de corticosteroides

Efeitos sistêmicos podem ocorrer com qualquer corticosteroide inalatório, particularmente em altas doses prescritas por longos períodos. A probabilidade de ocorrência de tais efeitos é muito menor do que com corticosteroides orais. Possíveis efeitos sistêmicos incluem supressão do eixo hipotalâmico-pituitário-adrenal (HPA), redução na densidade mineral óssea, catarata, glaucoma e coriorretinopatia serosa central (CSCR).

Assim como todos os medicamentos que contêm corticosteroides, **Trelegy®** deve ser administrado com cautela em pacientes com tuberculose pulmonar ou em pacientes com infecções crônicas ou não tratadas.

Atividade antimuscarínica

Consistentemente com sua atividade antimuscarínica, **Trelegy®** deve ser utilizado com cautela em pacientes com glaucoma de ângulo fechado ou retenção urinária.

Pneumonia

Em linha com o conhecido efeito da classe de corticosteroides inalatórios, eventos de pneumonia (inclusive pneumonias resultando em hospitalização) foram observados em pacientes com DPOC que receberam **Trelegy®**. Em alguns casos, eventos fatais de pneumonia foram relatados com o uso de medicamentos corticosteroides inalatórios contendo furoato de fluticasona, incluindo **Trelegy®** (ver o item Reações Adversas). Os médicos devem permanecer alertas para o possível desenvolvimento de pneumonia em pacientes com DPOC, uma vez que as características clínicas de tais infecções se sobrepõem aos sintomas das exacerbações de DPOC. Os fatores de risco para pneumonia em pacientes com DPOC que receberam medicamentos contendo corticosteroides inalatórios incluem tabagistas, pacientes com histórico de pneumonia, pacientes com baixo índice de massa corporal e pacientes com DPOC grave. Esses fatores devem ser considerados quando **Trelegy®** for prescrito e o tratamento deve ser reavaliado em caso de ocorrência de pneumonia.

Gravidez e Lactação

- **Fertilidade**

Não existem dados sobre os efeitos de **Trelegy®** sobre a fertilidade humana. Estudos em animais não indicam efeitos sobre a fertilidade de animais machos ou fêmeas (ver o item Dados de segurança pré-clínica).

- **Gravidez**

Os dados sobre o uso de **Trelegy®** em mulheres grávidas são insuficientes. Estudos em animais revelaram toxicidade reprodutiva após a administração de beta$_2$-agonistas ou corticosteroides (ver o item Dados de segurança pré-clínica).

Trelegy® somente deve ser utilizado durante a gravidez se o benefício esperado à mãe justificar o potencial risco ao feto.

Categoria C de risco na gravidez.
Este medicamento não deve ser utilizado por mulheres grávidas sem orientação médica ou do cirurgião-dentista.

- **Lactação**

Não se sabe se furoato de fluticasona, umeclidínio, vilanterol ou seus metabólitos são excretados no leite materno. Entretanto, outros corticosteroides, antagonistas muscarínicos e beta$_2$-agonistas são detectados no leite humano. Não se pode excluir um risco a recém-nascidos/bebês que estejam sendo amamentados.

Considerando-se o benefício da amamentação para a criança e o benefício da terapia para a mulher, **Trelegy®** deve ser utilizado durante a amamentação se o benefício esperado justificar o potencial risco para o bebê.

Uso criterioso no aleitamento ou na doação de leite humano. O uso deste medicamento no período da lactação depende da avaliação e acompanhamento do médico ou cirurgião-dentista.

Efeitos sobre a capacidade de dirigir veículos e operar máquinas
Não foram realizados estudos para investigar o efeito de furoato de fluticasona/umeclidínio/vilanterol sobre a capacidade de realizar tarefas que exijam julgamento, habilidades motoras ou cognitivas.

Não é esperado um efeito prejudicial sobre essas atividades considerando a farmacologia do furoato de fluticasona, umeclidínio ou vilanterol em dose clínicas.

Atenção: Contém lactose Este medicamento não deve ser usado por pessoas com síndrome de má-absorção de glicose-galactose.

Este medicamento pode causar doping.

Dados de segurança pré-clínica

Os efeitos farmacológicos e toxicológicos observados com furoato de fluticasona, umeclidínio ou vilanterol em estudos não clínicos foram aqueles tipicamente associados com glicocorticoides, antagonistas dos receptores muscarínicos ou agonistas dos receptores beta$_2$-adrenérgicos.

A administração da combinação de furoato de fluticasona, umeclidínio e vilanterol a cães não resultou em nova toxicidade significativa ou exacerbação importante dos achados esperados associados com furoato de fluticasona, umeclidínio ou vilanterol isolados.

Não foram realizados estudos de carcinogenicidade, mutagenicidade ou diminuição da fertilidade com **Trelegy®**, no entanto, estão disponíveis estudos para os componentes individuais, furoato de fluticasona, umeclidínio e vilanterol, conforme descrito abaixo.

Carcinogênese/mutagênese

O furoato de fluticasona não foi genotóxico em uma bateria padrão de estudos e não foi carcinogênico em estudos sobre inalação contínua em camundongos ou ratos em exposições de AUC 1,4 ou 2,9 vezes, respectivamente, à de humanos tratados com furoato de fluticasona 100 mcg.

O umeclidínio não foi genotóxico em uma bateria padrão de estudos e não foi carcinogênico em estudos sobre inalação contínua em camundongos ou ratos em exposições ≥ 20 ou ≥ 17 vezes superior à exposição clínica humana a umeclidínio 62,5 mcg, com base na AUC, respectivamente.

Estudos de toxicidade genética indicam que o vilanterol não representa um risco genotóxico para humanos. De acordo com os achados para outros beta$_2$-agonistas, em estudos sobre inalação contínua, o vilanterol causou efeitos proliferativos no sistema reprodutor de camundongos e ratos fêmeas e na glândula pituitária de ratos. Considerando-se a AUC, não houve aumento da incidência de tumores em ratos ou camundongos em exposições de 0,9 vez ou 22 vezes à exposição clínica humana ao vilanterol na dose de 25 mcg, respectivamente.

Toxicologia Reprodutiva

O furoato de fluticasona, o umeclidínio e o vilanterol não apresentaram efeitos adversos sobre a fertilidade masculina ou feminina em ratos.

O furoato de fluticasona não foi teratogênico em ratos ou coelhos, mas retardou o desenvolvimento em ratos e causou aborto em coelhos em doses inalatórias tóxicas às mães. Não foram observados efeitos no desenvolvimento de ratos em exposições 6,6 vezes superiores à exposição clínica humana em 100 mcg, com base na AUC. O furoato de fluticasona não apresentou efeito adverso no desenvolvimento pré-natal ou pós-natal de ratos.

O umeclidínio não foi teratogênico em ratos ou coelhos. Em um estudo pré-natal e pós-natal, a administração subcutânea de umeclidínio em ratos resultou em redução do ganho de peso gestacional e do consumo de alimentos e em ligeira redução do peso corporal pré-desmame dos filhotes das fêmeas que receberam a dose de 180 mcg/kg/dia (aproximadamente 61 vezes a exposição clínica humana de 62,5 mcg de umeclidínio, com base na AUC).

O vilanterol não foi teratogênico em ratos. Em estudos de inalação em coelhos, o vilanterol causou efeitos semelhantes aos vistos com outros beta$_2$-agonistas (fenda palatina, pálpebras abertas, fusão do esterno e má rotação/flexão dos membros). Quando administrado subcutaneamente, não houve efeitos em exposições 62 vezes maior que a exposição clínica na dose de 25 mcg, com base na AUC. O vilanterol não apresentou efeito adverso no desenvolvimento pré-natal ou pós-natal de ratos.

6. INTERAÇÕES MEDICAMENTOSAS

Interações medicamentosas clinicamente significativas mediadas pelo furoato de fluticasona, umeclidínio ou vilanterol em doses clínicas são consideradas improváveis devido às baixas concentrações plasmáticas alcançadas após a administração por via inalatória.

Interação com betabloqueadores

Bloqueadores beta$_2$-adrenérgicos podem enfraquecer ou antagonizar o efeito de agonistas de beta$_2$-adrenérgicos, como vilanterol. Caso betabloqueadores sejam necessários, betabloqueadores cardiosseletivos devem ser considerados; entretanto, deve-se tomar cuidado durante o uso concomitante de betabloqueadores, tanto seletivos quanto não seletivos.

Interação com inibidores da CYP3A4

O furoato de fluticasona e o vilanterol, ambos componentes de **Trelegy®**, são rapidamente eliminados por um extenso metabolismo de primeira passagem mediado pela enzima CYP3A4.

Recomenda-se cuidado ao realizar a administração concomitante com inibidores fortes de CYP3A4 (por exemplo, cetoconazol, ritonavir), uma vez que existe potencial para exposição sistêmica elevada a furoato de fluticasona e vilanterol, o que poderia levar a um aumento no potencial para reações adversas (ver o item Farmacocinética).

Outros antimuscarínicos de ação prolongada e agonistas beta$_2$-adrenérgicos de ação prolongada

A administração concomitante de **Trelegy®** com outros antagonistas muscarínicos de ação prolongada ou agonistas beta$_2$-adrenérgicos de ação prolongada não foi estudada e não é recomendada, uma vez que pode potencializar as reações adversas (ver o item Reações adversas e Superdosagem).

7. CUIDADOS DE ARMAZENAMENTO DO MEDICAMENTO

Cuidados de armazenamento

O produto deve ser armazenado em temperatura ambiente (entre 15ºC e 30ºC).

O prazo de validade é de 24 meses a partir da data de fabricação.
Após aberto, válido por 1 mês.

Número de lote e datas de fabricação e validade: vide embalagem.
Não use medicamento com o prazo de validade vencido. Guarde-o em sua embalagem original.

Aspectos físicos/características organolépticas

O inalador plástico consiste de um dispositivo cinza claro, com tampa bege e um contador de doses, embalado em uma bandeja de alumínio contendo dessecante. A bandeja é vedada com uma tampa laminada destacável.

O inalador Ellipta® contém duas tiras de strip com 14 ou 30 doses regularmente distribuídas, cada uma contendo um pó branco.

Antes de usar, observe o aspecto do medicamento.

Trelegy®

Modelo de texto de bula – Profissional de saúde

Todo medicamento deve ser mantido fora do alcance das crianças.

8. POSOLOGIA E MODO DE USAR

Posologia
Trelegy® é indicado apenas para inalação por via oral.

Após a inalação, o paciente deve enxaguar sua boca com água, sem engolir.

Populações

- **Adultos**

A dose recomendada e a dose máxima é de uma inalação de **Trelegy®** 100/62,5/25 mcg uma vez ao dia, no mesmo horário todos os dias.

- **Crianças e adolescentes**

O uso em pacientes com menos de 18 anos de idade não é relevante, dada a indicação deste medicamento.

- **Idosos**

Não é necessário ajuste de dose em pacientes com mais de 65 anos de idade (ver o item Farmacocinética – Populações Especiais de Pacientes).

- **Comprometimento renal**

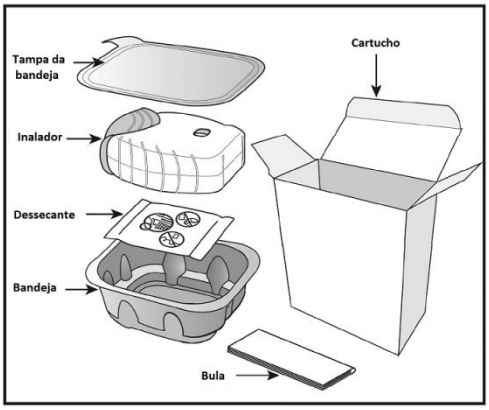
Não é necessário ajuste de dose para pacientes com comprometimento renal (ver o item Farmacocinética – Populações Especiais de Pacientes).

- **Comprometimento hepático**

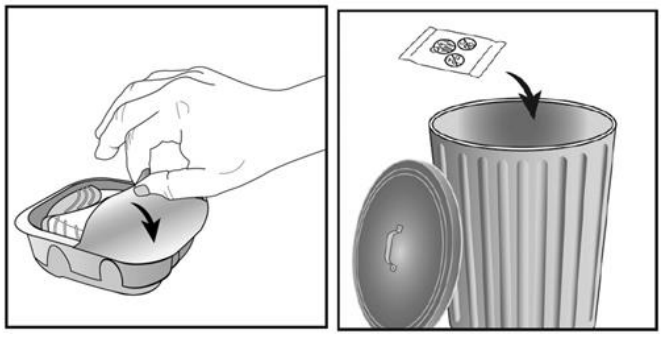
Não é necessário ajuste de dose em pacientes com comprometimento hepático. O umeclidínio não foi estudado em pacientes com insuficiência hepática grave (ver o item Advertências e Precauções e Farmacocinética - Populações Especiais de Pacientes).

Modo de uso

O cartucho de **Trelegy®** contém:



O inalador é fornecido em uma bandeja selada. Não abra a bandeja até que esteja pronto para inalar uma dose do medicamento. Quando estiver pronto para usar o inalador, remova a tampa da bandeja. A bandeja contém um sachê dessecante, cuja função é reduzir a umidade. Deve-se descartar esse dessecante. Não se deve ingerir nem inalar esse material.



Quando o inalador é retirado da bandeja selada, estará na posição “fechado”. Não abra o inalador até que esteja pronto para inalar uma dose do medicamento. Anote a “data de descarte” no rótulo do inalador. A data de descarte é um mês após a data de abertura da bandeja. Após essa data o inalador não deverá ser utilizado.

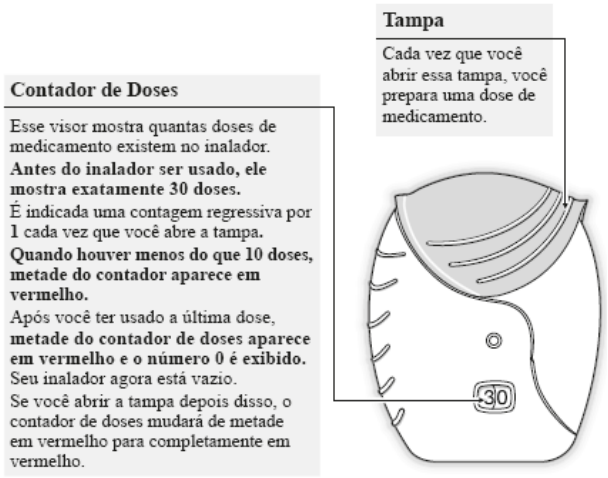
As instruções a seguir para o inalador Ellipta® com 30 doses também se aplicam ao inalador com 14 doses.

a) Ler antes de iniciar a inalação:

Se a tampa for aberta e fechada sem que o medicamento seja inalado, a dose será perdida.

A dose perdida será mantida com segurança dentro do inalador, porém não estará mais disponível para uso.

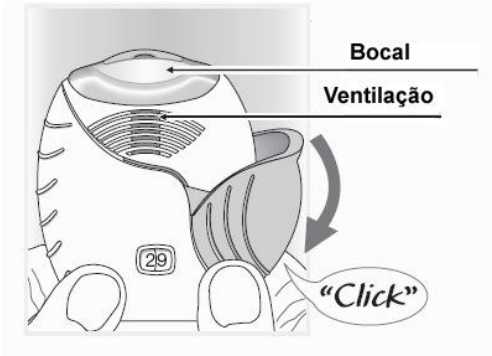
Não é possível em uma mesma inalação ocorrer o uso de dose dupla ou dose extra.



b) Como preparar uma dose:

A tampa só deve ser aberta quando você estiver pronto para inalar a dose. Não agite o inalador.

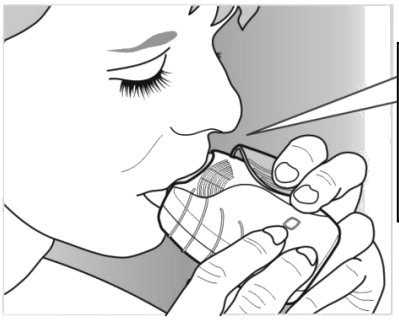
- Deslize a tampa completamente para baixo até você ouvir um clique.



- O medicamento está pronto para ser inalado. Para confirmar, o contador de doses mostrará que há uma dose a menos.
- Se o contador de doses não realizar a contagem regressiva quando você ouvir o clique, o inalador não fornecerá o medicamento. Leve o inalador para o farmacêutico para aconselhamento.
- NÃO AGITE o inalador em momento algum.

c) Como inalar o medicamento:

- Segurando o inalador longe da boca, expire confortavelmente o máximo que puder. Não expire dentro do inalador.
- Coloque o bocal entre os lábios e feche-os firmemente ao redor do bocal. Não bloqueie a ventilação com os dedos.



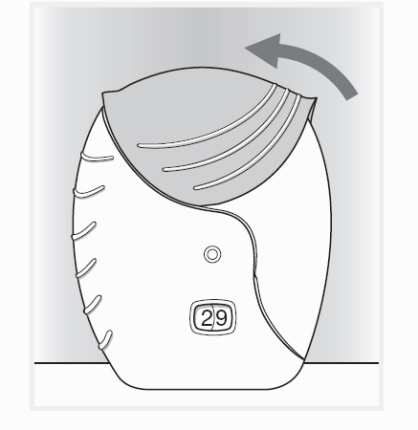
Seus lábios se ajustam sobre o formato arredondado do bocal para inalação.

- Faça uma inspiração longa, constante e profunda pela boca. Segure essa inspiração por pelo menos 3 ou 4 segundos.
- Remova o inalador Ellipta® da boca.
- Expire lenta e suavemente.
- Enxágue a boca com água sem engolir, depois de usar o inalador.

O paciente poderá não sentir o gosto ou perceber o uso do medicamento, mesmo quando usar o inalador Ellipta® corretamente.

Caso deseje limpar o bocal, use um pano seco antes de fechar a tampa.

d) Fechar o inalador:



- Deslize a tampa para cima o mais distante possível até fechar o bocal.

9. REAÇÕES ADVERSAS

Dados de Estudos Clínicos

O perfil de segurança de **Trelegy®** baseia-se em dados de três estudos clínicos.

O primeiro estudo incluiu dados de segurança de 911 pacientes com DPOC que receberam doses de **Trelegy®** 100/62,5/25 mcg uma vez ao dia por até 24 semanas, dos quais 210 pacientes receberam **Trelegy®** 100/62,5/25 mcg uma vez ao dia, por até 52 semanas com um comparador ativo (estudo CTT116853, FULFIL).

O segundo estudo incluiu dados de segurança de 4.151 pacientes com DPOC que receberam **Trelegy®** 100/62,5/25 mcg uma vez ao dia por até 52 semanas, com dois comparadores ativos (estudo CTT116855, IMPACT).

O terceiro estudo incluiu dados de segurança de 527 pacientes com DPOC que receberam furoato de fluticasona/umeclidínio/vilanterol 100/62,5/25 mcg e 528 pacientes com DPOC que receberam furoato de fluticasona/vilanterol 100/25 mcg + umeclidínio 62,5 mcg uma vez ao dia por até 24 semanas (Estudo 200812).

Nos casos em que as frequências das reações adversas foram diferentes entre os estudos, a de maior frequência é reportada. As reações adversas apresentadas a seguir estão listadas por frequência:

Reação muito comum (>1/10): nasofaringite

Reações comuns (>1/100 e <1/10): pneumonia, infecção do trato respiratório superior, bronquite, faringite, rinite, sinusite, gripe, candidíase oral e de faringe, infecção do trato urinário, infecção viral do trato respiratório , cefaleia, tosse, dor orofaríngea, disfonia, artralgia, dorsalgia, constipação.

Reações incomuns (>1/1.000 e <1/100): disgeusia, taquicardia supraventricular, taquicardia, fibrilação atrial, fraturas, boca seca.

Descrição de determinadas reações adversas

Pneumonia (ver o item Advertências e Precauções)

Em um total de 1810 pacientes com DPOC avançada (VEF_1 média após broncodilatador na triagem de 45% do previsto, desvio padrão [DP]13%), 65% dos que apresentaram uma exacerbação moderada/grave da DPOC no ano anterior à sua entrada no estudo (estudo CTT116853), uma maior incidência de eventos de pneumonia foi relatada nos pacientes que receberam **Trelegy®** (20 pacientes, 2%) do que nos pacientes que receberam budesonida/formoterol (7 pacientes, <1%). Ocorreu pneumonia exigindo hospitalização em 1% dos pacientes que receberam **Trelegy®** e <1% de pacientes que receberam budesonida/formoterol em até 24 semanas. Um caso fatal de pneumonia foi relatado em um paciente que recebeu **Trelegy®**. No subconjunto de 430 pacientes tratados por até 52 semanas, a incidência de eventos de pneumonia relatados no braço tratado com **Trelegy®** e no braço tratado com budesonida/formoterol foi igual a 2%.

Em um estudo de 52 semanas, um total de 10.355 pacientes com DPOC com um histórico de 1 ou mais exacerbações moderadas ou graves nos 12 meses anteriores (triagem VEF_1 pós-broncodilatador 46%, DP 15%) (estudo CTT116855), a incidência de pneumonia foi de 8% para **Trelegy®** (n=4.151), 7% para furoato de fluticasona/vilanterol (n=4.134), e 5% para umeclidínio/vilanterol (n=2.070). Houve pneumonia fatal em 12 dos 4.151 pacientes (3,5 por 1.000 pacientes-ano) recebendo **Trelegy®**, 5 de 4.134 pacientes (1,7 por 1.000 pacientes-ano) recebendo furoato de fluticasona/vilanterol, e 5 de 2.070 pacientes (2,9 por 1.000 pacientes-ano) recebendo umeclidínio/vilanterol.

A incidência de eventos de pneumonia com **Trelegy®** é comparável com a observada com furoato de fluticasona/vilanterol 100/25 mcg em estudos clínicos em DPOC.

Dados pós-comercialização
Reações raras (> 1/10.000 e < 1/1.000): reações de hipersensibilidade, incluindo anafilaxia, angiodema, urticaria, rash, retenção urinária, disúria, hiperglicemia, ansiedade, tremores, aumento da pressão intraocular, palpitações e espasmos musculares.

Reações incomuns (> 1/1.000 e < 1/100): visão turva, glaucoma e dor nos olhos.

Em casos de eventos adversos, notifique pelo Sistema VigiMed, disponível no Portal da Anvisa.

10. SUPERDOSE

Não há dados disponíveis de estudos clínicos em relação à superdosagem com **Trelegy®**.

Sintomas e sinais

Uma superdosagem de **Trelegy®** pode produzir sinais, sintomas ou efeitos adversos associados às ações farmacológicas dos seus componentes individuais (ver o item Advertências e Precauções e Farmacodinâmica).

Tratamento

Não há tratamento específico para superdosagem com **Trelegy®**. Em caso de superdosagem, o paciente deve receber tratamento de suporte com monitoramento apropriado, conforme necessário.

O uso de betabloqueadores cardiosseletivos só deve ser considerado para efeitos intensos da superdosagem de vilanterol que sejam clinicamente preocupantes e não responsivos às medidas de suporte. Os medicamentos betabloqueadores cardiosseletivos devem ser utilizados com cautela em pacientes com histórico de broncoespasmo.

Deve-se instituir controle complementar quando houver indicação clínica ou quando recomendado pelo centro nacional de intoxicações, quando disponível.

Em caso de intoxicação, ligue para 0800 722 6001, se você precisar de mais orientações.

III - DIZERES LEGAIS
Registro: 1.0107.0344.

Produzido por: Glaxo Operations UK Limited.
Priory Street, Ware, Hertfordshire, SG12 0DJ, Reino Unido

Importado e Registrado por: **GlaxoSmithKline Brasil Ltda.**
Estrada dos Bandeirantes, 8464, Rio de Janeiro, RJ
CNPJ: 33.247.743/0001-10

VENDA SOB PRESCRIÇÃO.

L1962_Trelegy_po_inalacao_GDS12

Trelegy®

Modelo de texto de bula – Profissional de saúde

Esta bula foi aprovada pela Anvisa em 09/06/2025.

Trelegy®

Modelo de texto de bula – Paciente

LEIA ESTA BULA ATENTAMENTE ANTES DE INICIAR O TRATAMENTO.

I - IDENTIFICAÇÃO DO MEDICAMENTO

Trelegy®

furoato de fluticasona/brometo de umeclidínio/trifenatato de vilanterol

APRESENTAÇÃO

Trelegy® é um pó para inalação por via oral contido em dois strips de alumínio, sendo um strip com furoato de fluticasona e um strip com umeclidínio + vilanterol, acondicionados em um dispositivo plástico (Ellipta®) com 14 ou 30 doses.

O dispositivo Ellipta® é embalado em uma bandeja com tampa laminada.

Cada inalação de **Trelegy®** fornece uma dose de 92/55/22 mcg de furoato de fluticasona, umeclidínio e vilanterol. Isso corresponde a uma dose teórica de 100 mcg de furoato de fluticasona, 62,5 mcg de umeclidínio e 25 mcg de vilanterol.

USO INALATÓRIO POR VIA ORAL
USO ADULTO

COMPOSIÇÃO

Cada dose contém:

furoato de fluticasona.....100 mcg
umeclidínio (equivalente a 74,2 mcg de brometo de umeclidínio).....62,5 mcg
vilanterol (equivalente a 40 mcg de trifenatato de vilanterol).....25 mcg
Excipientes: lactose monoidratada, estearato de magnésio. q.s.p. ..... 1 dose

USO INALATÓRIO POR VIA ORAL
USO ADULTO

II - INFORMAÇÕES AO PACIENTE

1. PARA QUE ESTE MEDICAMENTO É INDICADO?

Trelegy® é indicado para o tratamento de manutenção de pacientes adultos com doença pulmonar obstrutiva crônica (DPOC) moderada (e um histórico documentado de ≥2 exacerbações moderadas ou ≥1 exacerbação grave nos últimos 12 meses) ou DPOC grave a muito grave, que não estejam adequadamente tratados com monoterapia ou terapia dupla.

2. COMO ESTE MEDICAMENTO FUNCIONA?

O furoato de fluticasona pertence a um grupo de medicamentos chamados corticosteroides, muitas vezes simplesmente chamados de corticoides. Os corticosteroides reduzem a inflamação. Eles reduzem o inchaço e a irritação nas pequenas passagens de ar nos pulmões e, assim, amenizam os problemas respiratórios.

O umeclidínio e o vilanterol pertencem a um grupo de medicamentos chamados broncodilatadores. Eles agem em conjunto para ajudar a dilatar as vias aéreas, tornando mais fácil a entrada e a saída de ar dos pulmões.

Quando **Trelegy®** é utilizado regularmente, ele pode ajudar no controle dos problemas respiratórios relacionados à doença pulmonar obstrutiva crônica (DPOC), minimizando os efeitos da doença na sua vida cotidiana.

A doença pulmonar obstrutiva crônica (DPOC) ocorre quando as vias aéreas ficam inflamadas, espessadas e mais estreitas, muitas vezes devido ao tabagismo. É uma condição de longo prazo que piora lentamente. Os sintomas incluem falta de ar, tosse, desconforto no peito e tosse com catarro.

3. QUANDO NÃO DEVO USAR ESTE MEDICAMENTO?

O uso de **Trelegy®** é contraindicado para pacientes com alergia grave à lactose ou à proteína do leite ou que tenham apresentado hipersensibilidade ao furoato de fluticasona, umeclidínio, vilanterol ou a qualquer um dos componentes da formulação (ver o item Composição).

Se achar que qualquer uma dessas condições se aplica ao seu caso, não use **Trelegy®** antes de consultar seu médico.

Este medicamento é contraindicado para uso por pacientes com alergia grave à lactose ou à proteína do leite.

4. O QUE DEVO SABER ANTES DE USAR ESTE MEDICAMENTO?

Converse com o seu médico antes de usar **Trelegy®**:

- se você tem asma
- se você tem problemas cardíacos ou pressão alta
- se você tem doença hepática, uma vez que você pode ter uma probabilidade de apresentar efeitos colaterais
- se você tem tuberculose, ou quaisquer infecções não tratadas ou de longa duração
- se você tem um problema ocular chamado glaucoma
- se você tem a próstata aumentada, dificuldade de urinar ou obstrução da bexiga.

Trelegy® ajuda a controlar a DPOC quando usado regularmente. Se seus sintomas de DPOC (falta de ar, chiado, tosse) não melhorarem, piorarem ou se você estiver usando seu medicamento de ação rápida com maior frequência, informe seu médico o mais rápido possível.

Em caso de dificuldades respiratórias imediatas: procure assistência médica.
Se você sentir dor no peito, tosse, chiado ou falta de ar logo após o uso de **Trelegy®**, suspenda o uso imediatamente e informe seu médico o mais rápido possível.

Infecção pulmonar
Pelo fato de estar utilizando esse medicamento para DPOC, você pode estar mais suscetível ao desenvolvimento de uma infecção pulmonar conhecida como pneumonia. Veja o item 8, "Quais os males que este medicamento podem me causar?" para obter informações sobre para quais sintomas você deve estar atento, enquanto estiver utilizando esse medicamento. Informe o seu médico o mais rápido possível, caso desenvolva qualquer um desses sintomas.

Visão turva ou outras alterações visuais: fale com seu médico se você notar tais sintomas.

Se você usa outros medicamentos, além de Trelegy®:
Informe seu médico ou farmacêutico se você está tomando, tomou recentemente ou pode vir a tomar qualquer outro medicamento. Isso inclui medicamentos obtidos sem prescrição médica.

Alguns medicamentos podem afetar a maneira como **Trelegy®** age ou aumentar a possibilidade de você apresentar efeitos colaterais. Esses incluem:

- medicamentos chamados betabloqueadores, utilizados para o tratamento de pressão alta ou outros problemas cardíacos
- cetoconazol, utilizados para o tratamento de infecções fúngicas
- ritonavir, utilizados para o tratamento de HIV
- outros medicamentos de ação prolongada semelhantes a esse medicamento, que são usados para tratar problemas respiratórios.

Gravidez e lactação
Se você está grávida, pensa que pode estar grávida ou planeja engravidar, não use **Trelegy®** sem consultar o seu médico. Ele irá considerar o benefício para você e o risco para seu bebê de usar **Trelegy®** durante a gravidez.

Não se sabe se os ingredientes de **Trelegy®** podem passar para o leite materno. Se você estiver amamentando, fale com seu médico antes de usar **Trelegy®**.

Este medicamento não deve ser utilizado por mulheres grávidas sem orientação do médico ou do cirurgião-dentista.

Uso criterioso no aleitamento ou na doação de leite humano. O uso deste medicamento no período da lactação depende da avaliação e acompanhamento do médico ou cirurgião-dentista.

Atenção: Contém lactose. Este medicamento não deve ser usado por pessoas com síndrome de má-absorção de glicose-galactose.

Este medicamento pode causar doping.

Informe ao seu médico ou cirurgião-dentista se você está fazendo uso de algum outro medicamento.

Não use medicamento sem o conhecimento do seu médico. Pode ser perigoso para a sua saúde.

5. ONDE, COMO E POR QUANTO TEMPO POSSO GUARDAR ESTE MEDICAMENTO?

Cuidados de armazenamento
O produto deve ser mantido em sua embalagem original e em temperatura ambiente (entre 15ºC e 30ºC).

Após aberto, válido por 1 mês.

Número de lote e datas de fabricação e validade: vide embalagem.
Não use medicamento com o prazo de validade vencido. Guarde-o em sua embalagem original.

Aspectos físicos/características organolépticas
O inalador plástico Ellipta® consiste de um dispositivo cinza claro, com tampa bege e um contador de doses, embalado em uma bandeja de alumínio contendo dessecante. A bandeja é vedada com uma tampa laminada destacável.

O inalador Ellipta® contém duas tiras de strip com 14 ou 30 doses regularmente distribuídas, cada uma contendo um pó branco.

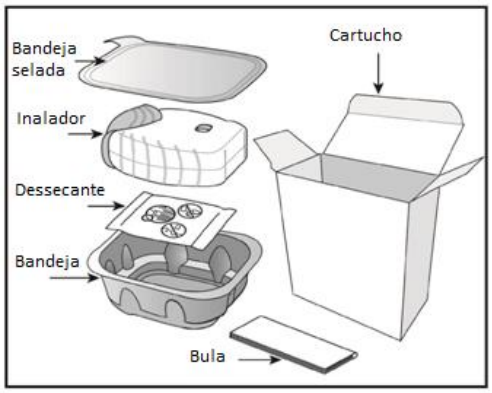
Antes de usar, observe o aspecto do medicamento. Caso ele esteja no prazo de validade e você observe alguma mudança no aspecto, consulte o farmacêutico para saber se poderá utilizá-lo.

Todo medicamento deve ser mantido fora do alcance das crianças.

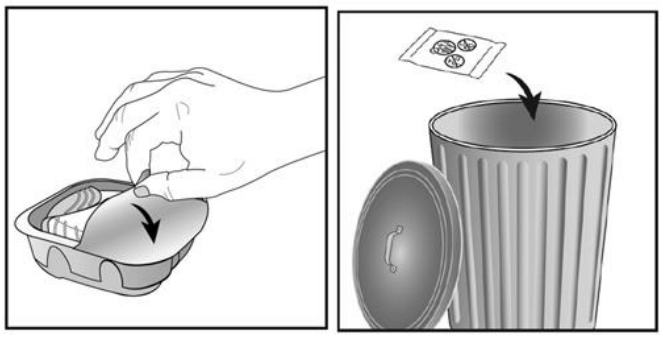
6. COMO DEVO USAR ESTE MEDICAMENTO?

Modo de uso
Quando você usar o inalador Ellipta® pela primeira vez, não será necessário verificar se ele está funcionando adequadamente. Você também não precisa prepará-lo para uso de um modo especial. Apenas siga as instruções abaixo.

O cartucho de **Trelegy®** contém**:**



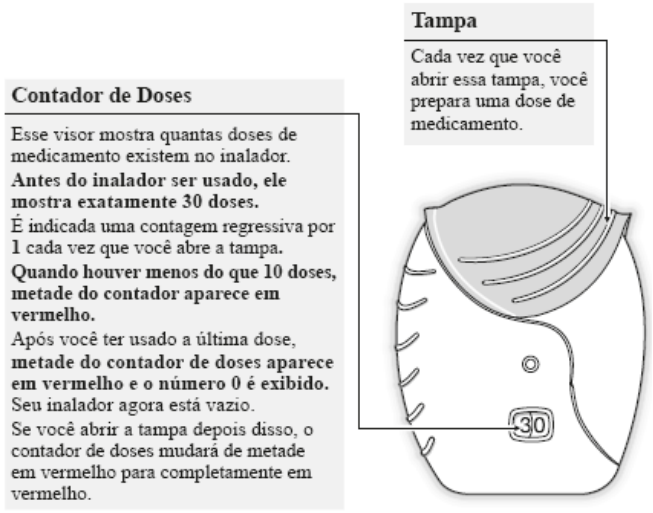
O inalador é fornecido em uma bandeja selada. Não abra a bandeja até que esteja pronto para inalar uma dose do medicamento. Quando estiver pronto para usar o inalador, remova a tampa da bandeja. A bandeja contém um sachê dessecante, cuja função é reduzir a umidade. Deve-se descartar esse dessecante. Não se deve ingerir nem inalar esse material.



Quando o inalador é retirado da bandeja selada, estará na posição “fechado”. Não abra o inalador até que esteja pronto para inalar uma dose do medicamento. Anote a “data de descarte” no rótulo do inalador. A data de descarte é 1 mês após a data de abertura da bandeja. Após essa data, o inalador não deverá ser utilizado.

As instruções abaixo para o inalador Ellipta® com 30 doses também se aplicam ao inalador com 14 doses.

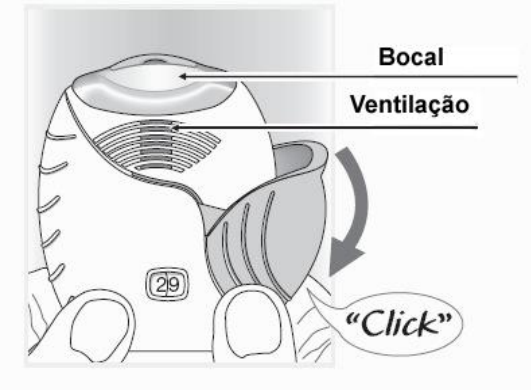
a) Leia as instruções a seguir antes de iniciar a inalação:
Se abrir e fechar a tampa sem inalar o medicamento, você perderá a dose.
A dose perdida será mantida com segurança dentro do inalador, porém não estará mais disponível para uso.
Não é possível em uma mesma inalação ocorrer o uso de dose dupla ou dose extra.



b) Como preparar a dose:

A tampa só deve ser aberta quando você estiver pronto para inalar a dose. Não agite o inalador.

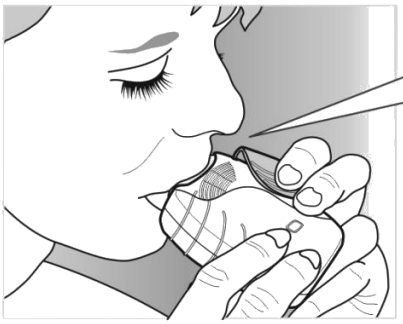
- Deslize a tampa completamente para baixo até você ouvir um clique.



- O medicamento está pronto para ser inalado. Para confirmar isso, o contador de doses mostrará que há uma dose a menos.
- Se o contador de doses não realizar a contagem regressiva quando você ouvir o clique, o inalador não fornecerá o medicamento. Leve o inalador para o farmacêutico para aconselhamento.
- Não agite o inalador em momento algum.

c) Como inalar o medicamento:

- Segurando o inalador longe da boca, expire confortavelmente o máximo que puder. Não expire dentro do inalador.
- Coloque o bocal entre os lábios e feche-os firmemente ao redor do bocal. Não bloqueie a ventilação com os dedos.



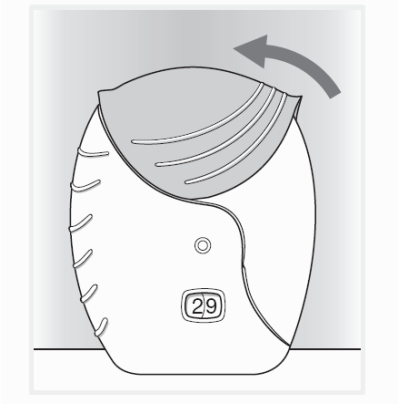
Seus lábios se ajustam sobre o formato arredondado do bocal para inalação.

- Faça uma inspiração longa, constante e profunda pela boca. Segure essa inspiração por pelo menos 3 ou 4 segundos.
- Remova o inalador Ellipta® da boca.
- Expire lenta e suavemente.
- Enxágue a boca com água sem engolir, depois de usar o inalador.

Mesmo quando usar o inalador Ellipta® corretamente, você poderá não sentir o gosto ou perceber o uso do medicamento.

Caso deseje limpar o bocal, use um pano seco antes de fechar a tampa.

d) Fechar o inalador:



- Deslize a tampa para cima até fechar o bocal.

Posologia

A dose de **Trelegy®** é de uma inalação de uma vez ao dia, no mesmo horário todos os dias.
A dose diária não deve exceder uma inalação por dia.

O uso em pacientes com idade inferior a 18 anos não é relevante, considerando-se a indicação deste medicamento.

É muito importante que você use **Trelegy®** todos os dias, tal como instruído pelo seu médico. Isso ajudará a manter você sem sintomas ao longo do dia e da noite.

Use **Trelegy®** durante o tempo recomendado pelo seu médico. Não suspenda o uso a menos que seu médico lhe diga para fazê-lo, mesmo que você se sinta melhor, pois seus sintomas podem voltar a piorar.

Siga a orientação de seu médico, respeitando sempre os horários, as doses e a duração do tratamento. Não interrompa o tratamento sem o conhecimento do seu médico.

7. O QUE DEVO FAZER QUANDO EU ME ESQUECER DE USAR ESTE MEDICAMENTO?

Não use uma dose extra para compensar uma dose perdida. Apenas use sua próxima dose no horário habitual. Se você ficar sem ar ou com chiado, use o seu medicamento de ação rápida e procure ajuda médica.

Em caso de dúvidas, procure orientação do farmacêutico ou de seu médico, ou cirurgião-dentista.

8. QUAIS OS MALES QUE ESTE MEDICAMENTO PODE ME CAUSAR?

Reações Alérgicas

Se você tiver algum dos seguintes sintomas logo após o uso de **Trelegy®**, pare de usá-lo e avise seu médico imediatamente:

- Vermelhidão ou erupção na pele (urticaria)
- Inchaço, geralmente no rosto ou boca (angioedema)
- Chiado, tosse ou dificuldade de respirar
- Fraqueza repentina ou tontura (podendo levar a perda de consciência)

Dificuldades Respiratórias imediatas

Se você tiver aperto no peito, tosse, chiado ou falta de ar logo após o uso de **Trelegy®**, pare de usá-lo imediatamente e avise seu médico o mais rápido possível.

Infecção pulmonar

Após o uso de **Trelegy®,** a ocorrência de infecção pulmonar (pneumonia) é comum (pode afetar até 1 em cada 10 pessoas que utilizam este medicamento).

Informe seu médico se você apresentar algum dos sintomas a seguir durante o tratamento com **Trelegy®** podem ser sintomas de uma infecção pulmonar:

- febre ou calafrios
- aumento da produção de catarro, alteração da coloração do catarro
- aumento da tosse ou aumento das dificuldades respiratórias

Reação muito comum (ocorre em mais de 10% dos pacientes que utilizam este medicamento):

- resfriado comum (nasofaringite)

Reações comuns (ocorrem entre 1% e 10% dos pacientes que utilizam este medicamento):

- infecção dos pulmões (pneumonia)
- infecção das vias aéreas superiores
- bronquite
- faringite
- sinusite (inflamação nos seios da face)
- coceira, coriza ou nariz entupido (rinite)
- gripe (influenza)

- placas doloridas e elevadas na boca ou garganta, causadas por uma infecção fúngica (candidíase). Enxaguar a boca com água imediatamente após o uso de **Trelegy®** pode ajudar a parar o desenvolvimento desse efeito colateral
- aumento da frequência e dor ao urinar (podem ser sinais de infecção do trato urinário)
- dor de cabeça (cefaleia)
- tosse
- disfonia (rouquidão)
- dor nas articulações
- dor nas costas
- prisão de ventre (constipação)
- infecção viral do trato respiratório

Reações incomuns (ocorrem entre 0,1% e 1% dos pacientes que utilizam este medicamento):
- batimento cardíaco irregular
- batimento cardíaco acelerado
- fraqueza nos ossos, levando a fraturas
- boca seca
- alteração no paladar
- visão embaçada
- aumento na pressão dos olhos (glaucoma)
- dor nos olhos

Reação rara (ocorre entre 0,01% e 0,1% dos pacientes que utilizam este medicamento):
- reações alérgicas (ver sintomas listados acima em Reações Alérgicas)
- dificuldade de urinar (retenção urinária)
- dor ou desconforto ao urinar (disúria)
- consciência do batimento cardíaco (palpitações)
- ansiedade
- tremor
- espasmos musculares
- Aumento do açúcar no sangue (hiperglicemia)

Informe ao seu médico, cirurgião-dentista ou farmacêutico o aparecimento de reações indesejáveis pelo uso do medicamento. Informe também à empresa através do seu serviço de atendimento.

9. O QUE FAZER SE ALGUÉM USAR UMA QUANTIDADE MAIOR DO QUE A INDICADA DESTE MEDICAMENTO?

Se você inalar acidentalmente uma dose de **Trelegy®** maior do que a recomendada pelo seu médico, informe o ocorrido o mais rápido que puder. Se possível, mostre ao médico o inalador que você utilizou.

Se você usar uma dose maior do que a recomendada por um longo período de tempo, é particularmente importante que você converse com seu médico ou farmacêutico para obter orientações. Isso porque uma dose excessiva de **Trelegy®** pode reduzir a quantidade de hormônios esteroides produzidos naturalmente pelo seu organismo.

Em caso de uso de grande quantidade deste medicamento, procure rapidamente socorro médico e leve a embalagem ou bula do medicamento, se possível. Ligue para 0800 722 6001, se você precisar de mais orientações.

III - DIZERES LEGAIS
Registro: 1.0107.0344

Trelegy®

Modelo de texto de bula – Paciente

Produzido por: Glaxo Operations UK Limited.
Priory Street, Ware, Hertfordshire, SG12 0DJ, Reino Unido

Importado e Registrado por: **GlaxoSmithKline Brasil Ltda.**
Estrada dos Bandeirantes, 8464 - Rio de Janeiro - RJ
CNPJ: 33.247.743/0001-10

VENDA SOB PRESCRIÇÃO.

L1962_Trelegy_po_inalacao_GDS12

Esta bula foi aprovada pela Anvisa em 09/06/2025.