

# Anoro

GlaxoSmithKline Brasil Ltda.

Pó inalante

62,5 mcg

**LEIA ESTA BULA ATENTAMENTE ANTES DE INICIAR O TRATAMENTO****I - IDENTIFICAÇÃO DO MEDICAMENTO****Anoro™ Ellipta®**

brometo de umeclidínio/trifenatato de vilanterol

**APRESENTAÇÃO**

**Anoro™ Ellipta®** é um pó para inalação por via oral, composto por dois strips, sendo um strip com brometo de umeclidínio e um strip com trifrenatato de vilanterol, acondicionados em um dispositivo plástico (**Ellipta®**) que contém 7 ou 30 doses. O dispositivo **Ellipta®** é embalado em uma bandeja com tampa laminada.

Cada inalação de **Anoro™ Ellipta®** fornece uma dose de 55 mcg de umeclidínio e 22 mcg de vilanterol. Isto corresponde a uma dose teórica de 62,5 mcg de umeclidínio e 25 mcg de vilanterol.

**USO INALATÓRIO POR VIA ORAL****USO ADULTO****COMPOSIÇÃO**

Cada dose contém:

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

**II - INFORMAÇÕES TÉCNICAS AOS PROFISSIONAIS DE SAÚDE****1. INDICAÇÕES**

**Anoro™ Ellipta®** é uma combinação entre um antagonista muscarínico de longa duração (anticolinérgico) e um agonista seletivo do receptor beta<sub>2</sub>-adrenérgico de ação prolongada, indicado para o tratamento de manutenção da broncodilatação de longo prazo, para aliviar os sintomas de pacientes com doença pulmonar obstrutiva crônica (DPOC), que inclui bronquite crônica e enfisema.

**2. RESULTADOS DE EFICÁCIA**

A segurança e a eficácia de **Anoro™ Ellipta®** administrado uma vez ao dia foram avaliadas em oito estudos clínicos de fase III de pacientes adultos com diagnóstico clínico de DPOC. Cinco desses estudos foram de eficácia e tiveram 6 meses de duração (DB2113361, DB2113373, DB2113360, DB2113374 e ZEP117115); dois foram de resistência a exercícios durante 12 semanas (DB2114417 e DB2114418); e um (DB2113359) avaliou a segurança de **Anoro™ Ellipta®** administrado durante um período de tratamento de 12 meses.

Na análise combinada dos estudos de eficácia primários (DB2113361, DB2113373, DB2113360, DB2113374), 46% dos indivíduos estavam em estágio GOLD II, 43% estavam em estágio GOLD III, e 11% estavam em estágio GOLD IV. Nenhum paciente em estágio GOLD I foi incluído. Os pacientes foram distribuídos de forma semelhante entre os grupos de tratamento. Com base em sintomas (pontuação mMRC) e histórico de exacerbação, 88% dos indivíduos se enquadraram na categoria GOLD B e 12% na categoria GOLD D. 31% dos indivíduos apresentaram reversibilidade ao salbutamol, tal como definido por VEF<sub>1</sub> ≥12% e ≥200 mL acima do baseline pós-broncodilatação. Isso representa 35% dos pacientes com DPOC em estágio GOLD II e 28% dos pacientes em estágio GOLD III/IV. Características de reversibilidade foram semelhantes entre os grupos de tratamento.

O estudo de segurança a longo prazo (DB2113359) foi em geral semelhante em dados demográficos e características de base aos estudos de eficácia primário, embora nenhum paciente em estágio GOLD IV tenha sido inscrito, uma vez havia preocupação quanto à segurança dos pacientes com DPOC muito grave, que possivelmente receberiam tratamento com placebo durante 52 semanas. 60% dos indivíduos estavam em estágio GOLD II e 39% estavam em estágio GOLD III.

Os dois estudos de comparação com TIO de 24 semanas de duração (DB2113360 e DB2113374) utilizaram o Teste de Avaliação de DPOC (CAT), que pode ser usado como alternativa ao mMRC para a categorização de grupos GOLD. Avaliação dos grupos GOLD com base na pontuação do CAT mostrou que a população resultante nestes dois estudos era composta de 9% GOLD A, 32% GOLD B, 7% GOLD C, e 53% dos indivíduos GOLD D, respectivamente. A definição de grupos GOLD A-D não estava disponível no momento que a análise dos outros estudos de eficácia primários individuais foi planejada, portanto, as análises de subgrupo foram baseadas em grau GOLD (I-IV).



Foram realizadas análises adicionais, em subgrupos pré-definidos com base na limitação ao fluxo aéreo (GOLD I-II e GOLD III e IV), para os resultados de função pulmonar (VEF<sub>1</sub> pré-dose) dos estudos de eficácia primários individuais de Anoro™ Ellipta®. No momento da análise, a classificação em GOLD A-D não estava disponível, portanto, as análises de subgrupo foram baseadas em estágios GOLD (I-IV).

Sendo assim, a população de pacientes estudada nos estudos de eficácia primária e de segurança de Anoro™ Ellipta® inclui pacientes com um amplo espectro de gravidade de DPOC (leve a muito grave) e os resultados são aplicáveis à pacientes dos diferentes graus de DPOC (GOLD A-D), em tratamento na atenção primária. Anoro™ Ellipta® demonstrou ser eficaz em ampla população de pacientes com DPOC com doença clinicamente relevante.

Os estudos incluíram Anoro™ Ellipta® 62,5/25 mcg e/ou 125/25 mcg, ambos uma vez ao dia. Os resultados de eficácia para Anoro™ Ellipta® 62,5/25 mcg são apresentados abaixo.

#### Estudos controlados com placebo

Em um estudo de 6 meses, DB2113373, Anoro™ Ellipta® 62,5/25 microgramas demonstrou uma melhora estatisticamente significativa da função pulmonar definida pela variação do VEF<sub>1</sub> pré dose na 24ª semana, em relação ao início do estudo, em comparação a placebo (ver Tabela 1). Os efeitos broncodilatadores do uso de Anoro™ Ellipta®, em comparação a placebo, ficaram evidentes após o primeiro dia de tratamento e se mantiveram durante todo o período de tratamento.

**Tabela 1. Parâmetros de eficácia primária na 24ª semana (estudo DB2113373)**

	VEF <sub>1</sub> pré-dose (L)		
	Valores de linha de base (DP)	Varição em relação à linha de base (EP)	Diferença com relação a placebo (IC de 95%) Valor de p
<b>Estudo DB2113373</b>			
Anoro™ Ellipta® 62,5/25 mcg 1x/dia (n=413)	1,28 (0,56)	0,17 (0,01)	0,17 (0,13, 0,21) <0,001
placebo (n=280)	1,20 (0,47)	0,00 (0,02)	-

Abreviações: IC = intervalo de confiança; VEF<sub>1</sub> = volume expiratório forçado em 1 segundo; L = litros; n = número recebendo tratamento; 1x/dia = uma vez ao dia; EP = erro padrão; DP = desvio padrão.

Anoro™ Ellipta® demonstrou melhora acentuada, estatisticamente significativa, da média ponderada de VEF<sub>1</sub> no início do estudo durante o período de 0-6 horas após a dose, na 24ª semana em comparação com o placebo (0,24 L,  $p < 0,001$ ).

Demonstrou-se melhora estatisticamente significativa em relação a placebo na pontuação focal do *Transitional Dyspnoea Index* (TDI) na semana 24 com Anoro™ Ellipta® (1,2 unidades,  $p < 0,001$ ) (ver tabela 3). A porcentagem de pacientes no grupo de Anoro™ Ellipta® que respondeu com a diferença mínima clinicamente importante (MCID) de  $\geq 1,0$  unidade na pontuação focal de TDI na 24ª semana foi de 58% (226 de 389) comparado a 41% (106 de 260) com placebo.

Anoro™ Ellipta® melhorou significativamente a saúde relacionada à qualidade de vida (medida pelo Questionário Respiratório de St. George - SGRQ: *St. George's Respiratory Questionnaire*) em comparação ao placebo na semana 24 (-5,51 unidades,  $p \leq 0,001$ ). A porcentagem de pacientes recebendo Anoro™ Ellipta® que respondeu com uma redução  $\geq 4$  unidades a partir da linha de base (diferença mínima clinicamente importante - MCID) da pontuação total do SGRQ foi de 49% (188 de 381) em comparação a 34% (86 de 254) com placebo.

Além, disso, os pacientes tratados com Anoro™ Ellipta® necessitaram de um menor número de administrações de salbutamol como medicação de resgate comparados com placebo (redução média estatisticamente significativa de 0,8 dose diária de medicação de resgate;  $p = 0,001$ ). Em todo o estudo de 24 semanas, os pacientes tratados com Anoro™ Ellipta® apresentaram maior número de dias sem necessitar da medicação de resgate (em média 36,1%) em comparação com o placebo (em média 21,7%; não se realizou nenhuma análise estatística formal com esse parâmetro).

O tratamento com Anoro™ Ellipta® na dose de 62,5/25 microgramas resultou em um menor risco de exacerbação da DPOC comparado ao placebo (análise do tempo até a primeira exacerbação: Razão de Riscos 0,5; IC 95% 0,3 a 0,8, redução de risco 50%,  $p = 0,004$ ).

**Estudos Comparativos com tiotrópio**

Nos estudos ZEP117115 e DB2113360, o tratamento com Anoro™ Ellipta® na dose de 62,5/25 proporcionou melhora estatisticamente e clinicamente significativa do VEF<sub>1</sub> pré-dose, em comparação ao tiotrópio, na 24ª semana (ver Tabela 2). No estudo DB2113374, Anoro™ Ellipta® 62,5/25 mcg demonstrou uma melhora clinicamente significativa da linha de base do VEF<sub>1</sub> pré-dose em comparação com tiotrópio na semana 24 (ver Tabela 2).

**Tabela 2. Parâmetros de eficácia primária na 24ª semana (estudos ZEP117115, DB2113360 e DB2113374)**

	VEF <sub>1</sub> pré-dose (L)		
	Valores de linha de base (DP)	Varição com relação à linha de base (EP)	Diferença com relação ao tiotrópio (IC de 95%) Valor de p
<b>Estudo ZEP117115</b>			
Anoro™ Ellipta® 62,5/25 mcg 1x/dia (n=454)	1,25 (0,49)	0,21 (0,01)	0,11 (0,08, 0,14) <0,001
tiotrópio 18 mcg 1x/dia (n=451)	1,25 (0,49)	0,09 (0,01)	-
<b>Estudo DB2113360</b>			
Anoro™ Ellipta® 62,5/25 mcg 1x/dia (n=207)	1,32 (0,53)	0,21 (0,02)	0,09 (0,04, 0,14) <0,001
tiotrópio 18 mcg 1x/dia (n=203)	1,29 (0,53)	0,12 (0,02)	-
<b>Estudo DB2113374</b>			
Anoro™ Ellipta® 62,5/25 mcg 1x/dia (n=216)	1,16 (0,48)	0,21 (0,02)	0,06 (0,01, 0,11) 0,018*
tiotrópio 18 mcg 1x/dia (n=215)	1,16 (0,45)	0,15 (0,02)	-

Abreviações: IC = intervalo de confiança; VEF<sub>1</sub> = volume expiratório forçado em 1 segundo; L = litro; mcg = micrograma; n = número randomizado para tratamento; 1x/dia = uma vez ao dia; EP = erro padrão; DP = desvio padrão.

\* Um procedimento de análise hierárquica foi utilizado neste estudo, portanto, a significância estatística sobre esta comparação não pode ser inferida.

Nos estudos ZEP117115 e DB2113360 Anoro™ Ellipta® demonstrou melhora acentuada e estatisticamente significativa de 0,11 e 0,07 L, respectivamente da variação da média ponderada de VEF<sub>1</sub> durante período de 0-6 horas, na 24ª semana, em relação ao início do estudo, em comparação ao tiotrópio (em ambos os casos, p=0,005). No estudo DB2113374 Anoro™ Ellipta® demonstrou melhora clinicamente significativa de 0,10 L da variação da média ponderada de VEF<sub>1</sub>, durante o período de 0-6 horas, na 24ª semana em relação ao início do estudo, em comparação ao tiotrópio.

Nos estudos DB2113360 e DB2113374, tanto Anoro™ Ellipta® quanto o tiotrópio melhoraram a pontuação do TDI e SGRQ em comparação ao observado no início do estudo. No terceiro estudo ativo-comparador (ZEP117115), uma melhora estatisticamente significativa comparada ao tiotrópio na mudança da linha de base na pontuação total do SGRQ na semana 24 foi demonstrada para Anoro™ Ellipta® (-2,10 unidades, p=0,006). A porcentagem de pacientes recebendo Anoro™ Ellipta® que respondeu com uma redução da linha de base de ≥ 4 unidades (MCID) na pontuação total do SGRQ deste estudo foi de 53% (237/445), em comparação com 46% (196/430) para o tiotrópio.

Foram observadas melhoras estatisticamente significativas quanto ao uso de salbutamol como medicação de resgate nas semanas 1-24 com Anoro™ Ellipta® em relação ao tiotrópio nos estudos ZEP117115 (-0,5 dose por dia; p<0,001) e DB2113360 (-0,7 dose por dia, p=0,022) (ver tabela 3).

Ao longo dos estudos ZEP117115, DB2113360 e DB2113374, os pacientes tratados com **Anoro™ Ellipta®** tinham, em média, uma redução maior da linha de base na proporção de dias em que nenhuma medicação de resgate era necessária (21,5%, 18,6% e 17,6%, respectivamente), em comparação com tiotrópio (13,3%, 11,7% e 13,4%, respectivamente; nenhuma análise estatística formal foi realizada neste parâmetro).

No estudo ZEP117115, o tratamento com **Anoro™ Ellipta®** 62,5/25 microgramas resultou em um baixo risco de exacerbação de DPOC comparado com tiotrópio (análise do tempo até a primeira exacerbação: razão de risco (RR) 0,5; IC 95% 0,3 a 1,0, redução de risco de 50%,  $p=0,044$ ).

**Tabela 3: Desfechos de função pulmonar, sintomáticos e de qualidade de vida relacionada à saúde na Semana 24**

Comparações de tratamento com ANORO 62.5/25 mcg	Diferença do Tratamento <sup>1</sup> (IC de 95%, valor $p$ )			
	VEF <sub>1</sub> (ml)	Pontuação focal de TDI	SGRQ Pontuação total	Uso de medicação de resgate <sup>3</sup>
ANORO (N = 413) <i>versus</i> placebo (N = 280)	167 (128, 207) <0.001	1.2 (0.7, 1.7) <0.001	-5.51 (-7.88, -3.13) <0.001*	-0.8 (-1.3, -0.3) 0.001*
ANORO (N = 413) <i>versus</i> umeclidínio 62.25 mcg (N = 418)	52 (17, 87) 0.004	0.3 (-0.2, 0.7) 0.244	-0.82 (-2.90, 1.27) 0.441	-0.6 (-1.0, -0.1) 0.014*
ANORO (N = 413) <i>versus</i> vilanterol 25 mcg (N = 421)	95 (60, 130) <0.001	0.4 (-0.1, 0.8) 0.117	-0.32 (-2.41, 1.78) 0.767	0.1 (-0.3, 0.5) 0.675
ANORO (N = 454) <i>versus</i> tiotrópio 18 mcg (N = 451) (Estudo ZEP117115)	112 (81, 144) <0.001	n/e	-2.10 (-3.61, -0.59) 0.006	-0.5 (-0.7, -0.2) <0.001
ANORO (N = 207) <i>versus</i> tiotrópio 18 mcg (N = 203) (Estudo DB2113360)	90 (39, 141) <0.001	0.1 <sup>2</sup> (-0.4, 0.5) 0.817	0.75 (-2.12, 3.63) 0.607	-0.7 (-1.2, -0.1) 0.022
ANORO (N = 217) <i>versus</i> tiotrópio 18 mcg (N = 215) (Estudo DB2113374)	60 (10, 109) 0.018*		-0.17 (-2.85, 2.52) 0.904	-0.6 (-1.2, 0.0) 0.069

\* Um procedimento de análise hierárquica foi utilizado neste estudo, portanto, a significância estatística sobre esta comparação não pode ser inferida.

N=número na população intenção de tratar

mcg = microgramas

n/e = não avaliado

1. Média dos mínimos quadrados
2. Dados agrupados do Estudo DB2113360 e Estudo DB2113374
3. Diferença no número médio de *puffs* por dia além das Semanas 1-24

### Estudos de suporte de 3 meses para avaliação da resistência a exercícios físicos

A resistência a exercícios físicos foi avaliada em dois estudos clínicos replicados, de 12 semanas, com a realização do teste ESWT (*Endurance Shuttle Walk Test*), em pacientes adultos portadores de DPOC e hiperinsuflação (capacidade residual funcional [CRF] >120%).

No primeiro estudo (DB2114418), o tratamento com **Anoro™ Ellipta®** 62,5/25 demonstrou uma melhora estatisticamente significativa, em comparação a placebo, do tempo de resistência a exercícios (TRE), obtido 3 horas após a administração do produto na Semana 12 de 69,4 segundos ( $p=0,003$ ). A melhora do TRE em comparação a placebo foi observada no Dia 2 e mantida nas semanas 6 e 12. No segundo estudo (DB2114417), o tratamento com **Anoro™ Ellipta®** 62,5/25 não demonstrou uma melhora estatisticamente significativa do TRE em comparação ao placebo, (21,9 segundos;  $p>0,05$ ).

No estudo DB2114418, **Anoro™ Ellipta®** evidenciou uma melhora estatisticamente significativa, comparado ao placebo, da variação do VEF<sub>1</sub> pré-dose na Semana 12 de 0,24 L ( $p<0,001$ ), em relação ao início do estudo. Nesse estudo também houve melhora estatisticamente significativa em comparação ao placebo da variação das medidas de volume pulmonar pré-dose e em 3 horas após a dose na Semana 12 (capacidade inspiratória de 0,24L e 0,32 L, respectivamente, volume residual de -0,47 e -0,64 L respectivamente, e capacidade residual funcional de -0,35L e 0,52 L respectivamente; em todos os casos,  $p<0,001$ ). No estudo DB2114417, **Anoro™ Ellipta®** demonstrou uma melhora clinicamente significativa em comparação ao placebo da variação do VEF<sub>1</sub> pré-dose na Semana 12 de 0,21 L, em relação ao início do estudo. Nesse estudo também houve melhora em comparação ao placebo da variação das medidas de volume pulmonar pré-dose

e em 3 horas após a dose na Semana 12 (capacidade inspiratória 0,20 e 0,24 L, volume residual -0,29 L e -0,35 L respectivamente e capacidade residual funcional de -0,24L e -0,30 L respectivamente).

### 3. CARACTERÍSTICAS FARMACOLÓGICAS

#### Propriedades farmacodinâmicas

##### Mecanismo de ação

O brometo de umeclidínio e o trifenatato de vilanterol representam duas classes de medicamentos (um antagonista dos receptores muscarínicos de ação prolongada e um agonista seletivo do receptor beta<sub>2</sub> de ação prolongada). Após a inalação, os dois compostos atuam nas vias aéreas para produzir broncodilatação por mecanismos distintos.

##### umeclidínio:

O umeclidínio é um antagonista dos receptores muscarínicos de longa duração (referenciado também como anticolinérgico). É um derivado da quinuclidina, que é antagonista dos receptores muscarínicos com atividade através de múltiplos subtipos de receptores colinérgicos muscarínicos. O umeclidínio exerce sua atividade broncodilatadora inibindo competitivamente a ligação de acetilcolina com os receptores muscarínicos de acetilcolina na musculatura lisa das vias aéreas. Isso demonstra a lenta reversibilidade no subtipo M3 de receptores muscarínicos *in vitro* e a longa duração da atividade *in vivo* quando a administração é feita diretamente nos pulmões em modelos pré-clínicos.

##### vilanterol:

O vilanterol é um agonista seletivo beta<sub>2</sub>-adrenérgico de ação prolongada (LABA). Os efeitos farmacológicos das drogas agonistas beta<sub>2</sub>-adrenérgicas, entre elas o vilanterol, são pelo menos em parte atribuíveis à estimulação da adenilato ciclase intracelular, enzima que catalisa a conversão do trifosfato de adenosina (ATP) em monofosfato de adenosina cíclico 3',5' (AMP cíclico). O aumento dos níveis de AMP cíclico causa relaxamento da musculatura lisa brônquica e inibição da liberação de mediadores da hipersensibilidade imediata das células, especialmente de mastócitos.

#### Efeitos farmacodinâmicos

Em um estudo de eficácia clínica controlado com placebo, **Anoro™ Ellipta®** aumentou o VEF<sub>1</sub> após a primeira dose do Dia 1, com melhora em comparação ao placebo de 0,11 L ( $p < 0,001$ ) 15 minutos após a administração. As variações, com relação ao início do estudo, do pico de VEF<sub>1</sub> durante o período de 0-6 horas após a dose, no Dia 1 e na semana 24, foram, respectivamente, de 0,27 L e 0,32 L, enquanto com placebo as variações foram de 0,11 L (Dia 1) e 0,10 L (semana 24).

#### Efeitos cardiovasculares

Avaliou-se o efeito de **Anoro™ Ellipta®** no intervalo QT em um estudo de intervalo QT controlado com moxifloxacino e placebo, envolvendo a administração de **Anoro™ Ellipta®** 125/25 mcg ou 500/100 mcg, uma vez ao dia, durante 10 dias em 103 voluntários saudáveis. A diferença média máxima nos prolongamentos do intervalo QT (corrigidos usando o método de Fridericia, QTcF) a partir do placebo após a correção da linha de base foi 4,3 (IC 90% = 2,2 a 6,4) milissegundos, vistos 10 minutos após a administração de **Anoro™ Ellipta®** 500/100 microgramas. Não se observou nenhum efeito clinicamente relevante no prolongamento do intervalo QT (corrigido para a frequência cardíaca pelo método de Fridericia).

**Anoro™ Ellipta®** não apresentou efeitos clinicamente significativos na frequência cardíaca durante o monitoramento com Holter em 24 horas em 281 pacientes que receberam 125/25 uma vez ao dia durante um período de até 12 meses.

#### Propriedades farmacocinéticas

Quando o umeclidínio e o vilanterol foram administrados em combinação por via inalatória, a farmacocinética de cada componente foi similar à observada quando essas substâncias ativas foram administradas separadamente. Para fins farmacocinéticos, cada componente pode, portanto, ser considerado em separado.

#### Absorção

##### umeclidínio

Após a administração do umeclidínio por via inalatória em voluntários saudáveis, a C<sub>máx</sub> ocorreu em 5 a 15 minutos. A biodisponibilidade absoluta do umeclidínio inalado foi em média de 13% da dose, com uma contribuição desprezível de absorção oral. Após repetição da dose inalada de umeclidínio, alcançou-se o estado de equilíbrio dentro de 7 a 10 dias, com acúmulo de 1,5 a 2 vezes.

##### vilanterol

Após a administração inalada de vilanterol em voluntários saudáveis, a C<sub>máx</sub> ocorreu em 5 a 15 minutos. A biodisponibilidade absoluta do vilanterol inalado foi de 27%, com uma contribuição desprezível de absorção oral. Após repetição da dose inalada de vilanterol, atingiu-se o estado de equilíbrio dentro de 6 dias, com um acúmulo de 2,4 vezes.

**Distribuição**

## umeclidínio

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

## vilanterol

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

**Metabolismo**

## umeclidínio

Estudos *in vitro* demonstraram que o umeclidínio é metabolizado principalmente pela via do citocromo P450 2D6 (CYP2D6) e é um substrato da glicoproteína P (Pgp) transportadora.

As principais vias metabólicas do umeclidínio são a oxidação (hidroxilação, O-desalquilação) e a conjugação (glicuronidação etc.), que resultam em uma gama de metabólitos com atividade farmacológica reduzida ou para os quais a atividade farmacológica não foi estabelecida. A exposição sistêmica aos metabólitos é baixa.

## vilanterol

Estudos *in vitro* demonstraram que o vilanterol é metabolizado principalmente pela via do citocromo P450 3A4 (CYP3A4) e é um substrato da Pgp transportadora. A principal via de metabolismo é a O-desalquilação para uma gama de metabólitos com atividade significativamente reduzida de agonistas beta<sub>1</sub> e beta<sub>2</sub>. Os perfis metabólicos plasmáticos após a administração oral de vilanterol em um estudo com radiomarcagem em seres humanos foram consistentes com o metabolismo de primeira passagem elevado. A exposição sistêmica aos metabólitos é baixa.

**Interações medicamento-medicamento**

Dados farmacocinéticos disponíveis em pacientes saudáveis e em pacientes com DPOC mostraram que a exposição sistêmica (C<sub>máx</sub> e AUC) e a farmacocinética populacional prevista à exposição com vilanterol e umeclidínio não são afetadas pela administração com umeclidínio/vilanterol combinados em comparação com os componentes administrados separadamente.

A coadministração com o cetoconazol (400 mg), um forte inibidor da CYP3A4, aumentou a média da AUC<sub>(0-t)</sub> e C<sub>máx</sub> em 65% e 22%, respectivamente. O aumento da exposição ao vilanterol não foi associado a um aumento dos efeitos sistêmicos relacionados aos agonistas beta sobre a frequência cardíaca, potássio sérico ou intervalo QT (corrigido usando o método Fridericia).

Tanto o umeclidínio quanto o vilanterol são substratos da glicoproteína-P (P-gp). O efeito do verapamil, um inibidor moderado do transporte de P-gp, sobre a farmacocinética em estado de equilíbrio do umeclidínio e vilanterol foi avaliado em voluntários saudáveis. Nenhum efeito do verapamil foi observado sobre a C<sub>máx</sub> do umeclidínio ou vilanterol. Foi observado um aumento de cerca de 1,4 vezes na AUC de umeclidínio, sem efeito na AUC de vilanterol.

**Eliminação**

## umeclidínio

A depuração plasmática após a administração intravenosa foi de 151 L/h. Aproximadamente 58% da dose radiomarcada administrada (ou 73% da radioatividade recuperada) foi excretada nas fezes por 192 horas após administração. A excreção urinária representou 22% da dose radiomarcada administrada (27% de radioatividade recuperada) durante 168 horas. A excreção do material relacionado à droga nas fezes após a administração intravenosa indicou secreção na bile. Após a administração oral em indivíduos saudáveis do sexo masculino, a radioatividade foi totalmente excretada, principalmente nas fezes (92% da dose radiomarcada administrada ou 99% da radioatividade recuperada) por 168 horas após a administração. Menos de 1% da dose administrada oralmente (1% de radioatividade recuperada) foi excretada na urina, ou seja, a absorção foi desprezível após a administração oral. A meia-vida de eliminação plasmática do umeclidínio após dose inalada durante 10 dias foi de 19 horas, com 3% a 4% da droga excretada de forma inalterada na urina no estado de equilíbrio.

## vilanterol

A depuração plasmática do vilanterol após a administração intravenosa foi de 108 L/h. Após a administração oral do fármaco radiomarcado, o balanço de massa demonstrou 70% de excreção na urina e 30% nas fezes. A principal via de eliminação do vilanterol foi a metabólica, seguida pela excreção de metabólitos na urina e nas fezes. A meia-vida de eliminação plasmática do vilanterol após dose inalada durante 10 dias foi de 11 horas, em média.

**Idosos**

Uma análise realizada nessa população demonstrou que a farmacocinética de **Anoro™ Ellipta®** é semelhante entre os pacientes com DPOC com 65 anos ou mais e aqueles com idades inferiores a 65 anos.

**Insuficiência renal**

Não se evidenciou aumento de exposição sistêmica ao umeclidínio nem ao vilanterol ( $C_{\text{máx}}$  e AUC) em indivíduos com insuficiência renal grave. Também não houve evidência de alteração na ligação a proteínas entre indivíduos com insuficiência renal grave e voluntários saudáveis.

**Insuficiência hepática**

Não se demonstrou evidência de aumento de exposição sistêmica ao umeclidínio nem ao vilanterol ( $C_{\text{máx}}$  e AUC) em indivíduos com insuficiência hepática moderada. Também não houve evidência de alteração na ligação a proteínas entre indivíduos com insuficiência hepática moderada e voluntários saudáveis. O uso de umeclidínio/vilanterol em indivíduos com insuficiência hepática grave não foi avaliado.

**Outras populações**

Uma análise farmacocinética demonstrou que não é necessário nenhum ajuste de dosagem do umeclidínio nem do vilanterol com base nos efeitos relacionados à idade, raça, sexo, uso de corticosteroide inalatório ou peso. Um estudo sobre os metabolizadores fracos de CYP2D6 não apresentou evidências de efeito clinicamente significativo de polimorfismo genético de CYP2D6 na exposição sistêmica ao umeclidínio.

**4. CONTRAINDICAÇÕES**

**Anoro™ Ellipta®** é contraindicado a pacientes com alergia grave à proteína do leite ou que tenham demonstrado hipersensibilidade ao brometo de umeclidínio, ao trifenatato de vilanterol ou a qualquer componente da fórmula (ver o item Composição).

**5. ADVERTÊNCIAS E PRECAUÇÕES**

**Anoro™ Ellipta®** não foi estudado em pacientes com asma; portanto, esse fármaco não é recomendado para essa população de pacientes.

**Anoro™ Ellipta®** destina-se ao tratamento de manutenção da DPOC. Este produto não deve ser usado para o alívio de sintomas agudos, ou seja, como terapia de resgate para tratamento de episódios agudos de broncoespasmo. Os sintomas agudos devem ser tratados com um broncodilatador inalatório de curta duração. O aumento do uso de broncodilatadores de curta duração para aliviar sintomas indica a deterioração do controle e os pacientes devem ser examinados por um médico.

A administração de **Anoro™ Ellipta®** pode produzir broncoespasmo paradoxal, que por sua vez pode trazer risco à vida, assim como a terapia com outros medicamentos inalatórios. Deve-se descontinuar o tratamento com **Anoro™ Ellipta®** se ocorrer broncoespasmo paradoxal, substituindo-se, se necessário, tratamento alternativo.

Efeitos cardiovasculares tais como arritmia cardíaca, fibrilação atrial e taquicardia, podem ser observados após a administração de agentes simpatomiméticos e antagonistas dos receptores muscarínicos, entre eles **Anoro™ Ellipta®**. Assim, **Anoro™ Ellipta®** deve ser usado com cautela em pacientes com doença cardiovascular grave.

Devido à sua atividade antimuscarínica, **Anoro™ Ellipta®** deve ser usado com cautela em pacientes com glaucoma de ângulo estreito ou retenção urinária.

**Anoro™ Ellipta®** deve ser usado com cautela em pacientes com distúrbios convulsivos, tireotoxicose, diabetes mellitus e cetoacidose.

Alguns efeitos inerentes à classe farmacológica dos agonistas beta<sub>2</sub> adrenérgicos incluem efeitos metabólicos como hipocalcemia e hiperglicemia. Nos estudos clínicos realizados com **Anoro™ Ellipta®**, na dose terapêutica recomendada, não foram observados efeitos clinicamente relevantes sobre os níveis de potássio e glicose plasmática.

**Gravidez e lactação****Fertilidade**

Não existem dados sobre os efeitos de **Anoro™ Ellipta®** sobre a fertilidade humana. Estudos em animais não indicam que haja efeito do umeclidínio ou do vilanterol sobre a fertilidade.



**Gravidez**

Os dados sobre o uso de **Anoro™ Ellipta®** em mulheres grávidas são inexistentes ou limitados. Estudos em animais demonstraram toxicidade reprodutiva após a administração inalatória de vilanterol. **Anoro™ Ellipta®** deve ser usado durante a gravidez somente se o benefício esperado para a mãe justificar o risco potencial para o feto.

**Categoria C de risco na gravidez.**

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

**Lactação**

Não se tem conhecimento se o umeclidínio e o vilanterol são excretados no leite humano. Entretanto, outros beta<sub>2</sub>-agonistas são detectados no leite humano. Não se pode excluir o risco da exposição dos recém-nascidos ou dos bebês durante amamentação.

Deve-se avaliar a descontinuação da amamentação ou da terapia com **Anoro™ Ellipta®** considerando-se o benefício da amamentação para a criança e do tratamento para a mulher.

**Efeitos sobre a capacidade de dirigir veículos ou operar máquinas**

Não existem estudos que tenham investigado o efeito de **Anoro™ Ellipta®** sobre a capacidade de realizar tarefas que requeiram julgamento, habilidades motoras ou cognitivas.

**Este medicamento contém LACTOSE.****Este medicamento pode causar doping.****Dados de segurança pré-clínica**

Em estudos não clínicos com o umeclidínio e o vilanterol, os achados foram os especificamente associados à farmacologia primária dos antagonistas de receptores muscarínicos ou dos beta<sub>2</sub>-agonistas, respectivamente e/ou a irritação local. A administração de umeclidínio e vilanterol em combinação não resultou em eventos de novas toxicidades. As informações a seguir se referem a estudos realizados sobre os componentes individuais.

**Carcinogênese/mutagênese**

Considerando-se a AUC, o umeclidínio, na dose de 62,5 mcg, não foi genotóxico em uma bateria padrão de estudos e não foi carcinogênico em estudos sobre inalação contínua, em camundongos ou ratos, expostos a doses  $\geq$  de 26 vezes ou  $\geq$  22 vezes superior à exposição clínica humana, respectivamente a essa dose.

Estudos de toxicidade genética indicam que o vilanterol não representa um risco genotóxico para humanos. De acordo com os achados clínicos referentes a outros beta<sub>2</sub>-agonistas, em estudos sobre inalação contínua, o trifrenato de 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 0,5 vezes ou de 13 vezes, à exposição clínica humana ao trifrenato de vilanterol 25 mcg, respectivamente.

**Toxicologia reprodutiva**

O umeclidínio e o vilanterol não apresentaram nenhum efeito adverso sobre a fertilidade masculina ou feminina em ratos.

O umeclidínio não foi teratogênico em ratos nem em coelhos. Em um estudo pré e pós-natal, a administração subcutânea desse fármaco em ratos resultou em redução do ganho de peso gestacional e do consumo de alimentos e em ligeira redução do peso corporal dos filhotes, em doses de 180 mcg/kg/dia (aproximadamente 80 vezes a exposição clínica humana de 62,5 mcg de brometo de umeclidínio, com base na AUC).

O trifrenato de vilanterol não foi teratogênico em ratos. Em estudos de inalação em ratos, vilanterol causou efeitos semelhantes aos vistos com outros beta<sub>2</sub>-agonistas (fenda palatina, pálpebras abertas, fusão do esterno e má rotação/flexão dos membros) até 6 vezes na exposição clínica humana baseada na AUC. Quando administrado subcutaneamente não existem efeitos de 36 vezes na exposição clínica humana da dose de 25 mcg de vilanterol, baseado em AUC.

**6. INTERAÇÕES MEDICAMENTOSAS**

A coadministração de **Anoro™ Ellipta®** com outros antagonistas muscarínicos de longa duração, agonistas beta<sub>2</sub>-adrenérgicos de ação prolongada ou medicamentos que contenham qualquer um destes agentes não foi estudada e não é recomendada, pois pode potencializar reações adversas conhecidas do antagonista muscarínico ou do agonista beta<sub>2</sub>-adrenérgico inalado.

Não use este medicamento em associação com outros agonistas beta<sub>2</sub>-adrenérgicos de ação prolongada devido ao risco de superdosagem.



O tratamento concomitante com derivados da metilxantina, corticosteroides ou diuréticos não poupadores de potássio pode potencializar possíveis efeitos de hipocalcemia de agonista beta<sub>2</sub>-adrenérgico, portanto, deve ser usado com cautela.

Inibidores da monoamina oxidase e antidepressivos tricíclicos: utilize com extrema precaução. Podem potencializar os eventos adversos cardiovasculares.

**Interação com betabloqueadores**

Os bloqueadores beta-adrenérgicos podem enfraquecer ou antagonizar o efeito dos beta<sub>2</sub>-agonistas, tais como o vilanterol. Deve-se evitar o uso simultâneo de outros bloqueadores beta-adrenérgicos, seletivos ou não, a menos que exista real necessidade para seu uso.

**Interação com inibidores de CYP3A4**

O vilanterol, um componente de **Anoro™ Ellipta®**, é eliminado pelo CYP3A4, uma enzima que pertence à família das enzimas dos citocromo P450, mediado pelo metabolismo extenso de primeira passagem no trato gastrointestinal e no fígado.

Recomenda-se cautela ao administrar concomitantemente **Anoro™ Ellipta®** com inibidores fortes de CYP3A4 (por exemplo, cetoconazol, ritonavir, claritromicina, conivaptana, indinavir, itraconazol, lopinavir, nefazodona, nelfinavir, saquinavir, telitromicina, troleandomicina, voriconazol), devido à possibilidade de aumento da exposição sistêmica ao vilanterol, que pode levar a um aumento potencial de reações adversas (ver o item Farmacocinética).

**7. CUIDADOS DE ARMAZENAMENTO DO MEDICAMENTO****Cuidados de armazenamento**

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

O prazo de validade é de 24 meses a partir da data de fabricação.

**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®** é um dispositivo cinza claro, um bocal com tampa protetora vermelha e um contador de doses, acondicionado em uma bandeja de alumínio que contém um dessecante. A bandeja é vedada com tampa metálica destacável.

O inalador contém um mecanismo de strip com dois blisters, um com 7 e outro com 30 doses distribuídas de maneira regular, cada um contendo um pó branco.

**Após aberto, válido por 6 semanas.**

**Antes de usar, observe o aspecto do medicamento.**

**Todo medicamento deve ser mantido fora do alcance das crianças.**

**8. POSOLOGIA E MODO DE USAR****Posologia**

**Anoro™ Ellipta®** é destinado somente para uso inalatório por via oral e deve ser administrado uma vez ao dia, sempre no mesmo horário.

**Adultos**

A dose recomendada e a dose máxima é de uma inalação de **Anoro™ Ellipta®** 62,5/25 mcg uma vez ao dia, no mesmo horário.

**Crianças**

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

**Idosos**

Não é necessário nenhum ajuste de dose em pacientes acima de 65 anos de idade.

**Insuficiência renal**

Não é necessário nenhum ajuste de dose em pacientes com insuficiência renal.

## Anoro™ Ellipta®

Modelo de texto de bula para o profissional de saúde

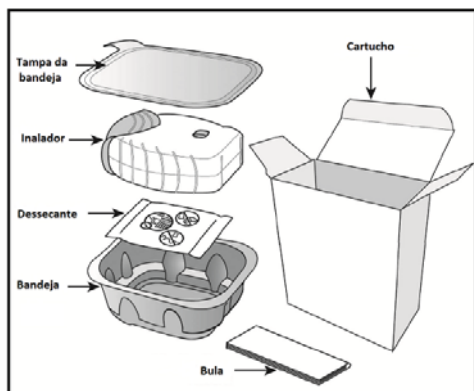
### Insuficiência hepática

Não é necessário nenhum ajuste de dose em pacientes com insuficiência hepática de leve a moderada. O uso de Anoro™ Ellipta® em pacientes com insuficiência hepática grave não foi estudado (ver seção 3- Características Farmacológicas/Propriedades Farmacocinéticas).

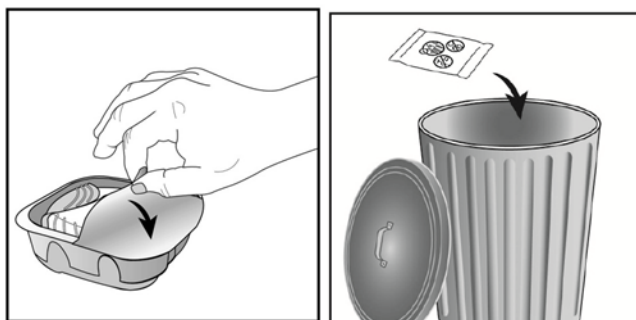
### Modo de uso

Quando utilizar o inalador Ellipta® pela primeira vez, não é necessário verificar se esse dispositivo está funcionando corretamente e não é preciso prepará-lo especialmente para uso. Deve-se apenas seguir as instruções, passo a passo, abaixo.

O cartucho de Anoro™ Ellipta® 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 seis semanas após a data de abertura da bandeja. Após essa data o inalador não deverá ser utilizado.

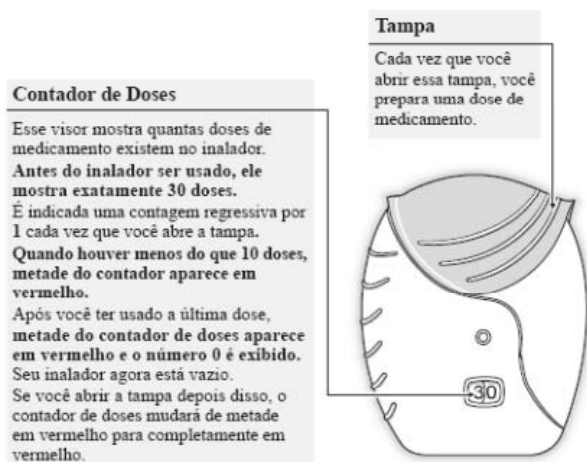
As instruções a seguir para o inalador Ellipta® com 30 doses também se aplicam ao dispositivo com 7 doses.

#### 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.

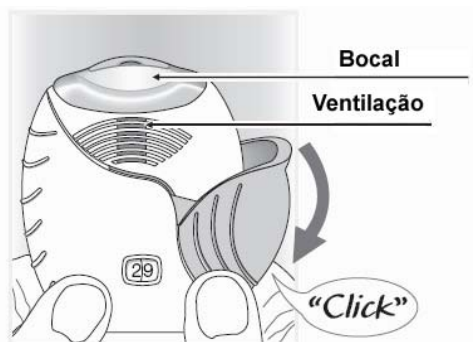
Não é possível em uma mesma inalação ocorrer o uso de dose dupla ou dose extra.



#### b) 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 nenhum.

**c) Como inalar o medicamento:**

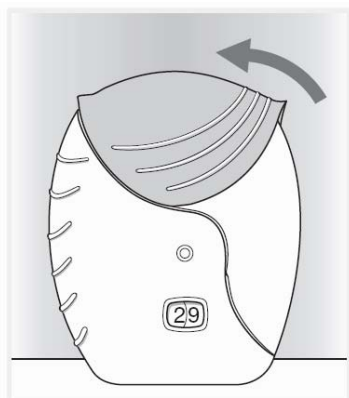
- Segurando o inalador longe da boca, expire confortavelmente o máximo que puder. Não expire dentro do inalador.
- Coloque o bocal entre os lábios e feche-os firmemente ao redor do bocal. Não bloqueie a ventilação com os dedos.



- 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

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) Feche 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 **Anoro™ Ellipta®** se baseia em estudos clínicos com aproximadamente 3000 pacientes com DPOC que receberam doses de 62,5 mcg/25 mcg ou maiores de umeclidínio/trifenatato de vilanterol por até um ano, durante estudos clínicos. Desse total de pacientes, aproximadamente 1600 utilizaram a dose de 62,5/25 mcg e 1300 utilizaram a dose de 125/25 mcg, as quais foram administradas sempre uma vez ao dia. As reações adversas observadas nesses estudos estão especificadas abaixo.

**Reações comuns (>1/100 e <1/10):** infecção do trato urinário, sinusite, nasofaringite, faringite, infecção do trato respiratório superior, tosse, dor orofaríngea, constipação, boca seca.

**Reações incomuns (>1/1.000 e <1/100):** fibrilação atrial, taquicardia supraventricular, taquicardia.

**Dados pós-comercialização**

**Reações comuns (>1/100 e <1/10):** dor torácica.

**Reações incomuns (>1/1.000 e <1/100):** reações de hipersensibilidade, incluindo *rash*; ansiedade, tremor, disgeusia, palpitações e espasmos musculares.

**Reações raras (>1/10.000 e <1/1000):** reações de hipersensibilidade, incluindo anafilaxia, angioedema, urticária; visão turva, glaucoma, pressão intraocular aumentada; broncoespasmo paradoxal; retenção urinária, disúria; disfonia.

**Atenção: este produto é um medicamento novo e, embora as pesquisas tenham indicado eficácia e segurança aceitáveis, mesmo que indicado e utilizado corretamente, podem ocorrer eventos adversos imprevisíveis ou desconhecidos. Nesse caso, notifique os eventos adversos pelo Sistema de Notificações em Vigilância Sanitária – NOTIVISA, disponível em [www.anvisa.gov.br/hotsite/notivisa/index.htm](http://www.anvisa.gov.br/hotsite/notivisa/index.htm), ou para a Vigilância Sanitária Estadual ou Municipal.**

## 10. SUPERDOSE

### Sintomas e sinais

É provável que a superdosagem de **Anoro™ Ellipta®** produza sinais e sintomas relacionados às ações individuais dos componentes desse medicamento, ou resulte em efeitos adversos conhecidos dos antagonistas muscarínicos inalatórios (como boca seca, perturbações de acomodação visual e taquicardia), ou ainda em efeitos observados na superdosagem de outros beta<sub>2</sub>-agonistas (como tremor, dor de cabeça e taquicardia).

### Tratamento

Não existe tratamento específico para a superdosagem de **Anoro™ Ellipta®**. Em caso de superdosagem, o paciente deve ser tratado com medidas de suporte e monitoramento adequado quando necessário.

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

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

## III - DIZERES LEGAIS

MS: 1.0107.0318

Farm. Resp.: Edinilson da Silva Oliveira

CRF-RJ Nº 18875

Fabricado por: Glaxo Operations UK Limited.

Priory Street, Ware, Hertfordshire, SG12 0DJ, Inglaterra

Registrado e Importado por: **GlaxoSmithKline Brasil Ltda.**

Estrada dos Bandeirantes, 8464, Rio de Janeiro, RJ

CNPJ: 33.247.743/0001-10

## VENDA SOB PRESCRIÇÃO MÉDICA

Anoro\_poinalacao\_GDS06\_IPI07\_L0930



### Histórico de Alteração de Bula

Dados da Submissão Eletrônica			Dados da petição/notificação que altera a bula				Dados das alterações de bulas		
Data do Expediente	Nº Expediente	Assunto	Data do Expediente	Nº Expediente	Assunto	Data da Aprovação	Itens de bula	Versões VP/VPS	Apresentações Relacionadas
02/06/2016	1858048/16-3	10458 – MEDICAMENTO NOVO – Inclusão Inicial de Texto de Bula – RDC 60/12	28/12/2012	0836015/13-2	MEDICAMENTO NOVO – Registro Eletrônico de Medicamento Novo	14/12/2015	Registro de Medicamento Novo	VP e VPS	62,5 MCG/DOSE PO INAL OR + 25 MCG/DOSE PO INAL OR CT STR AL X 7 + 7 ELLIPTA  62,5 MCG/DOSE PO INAL OR + 25 MCG/DOSE PO INAL OR CT STR AL X 30 + 30 ELLIPTA
01/08/2016	2135659/16-9	10451 – MEDICAMENTO NOVO – Notificação de Alteração de Texto de Bula – RDC 60/12	01/08/2016	-	10451 – MEDICAMENTO NOVO – Notificação de Alteração de Texto de Bula – RDC 60/12	01/08/2016	Posologia e modo de usar Reações adversas Como devo usar este medicamento? Quais os males que este medicamento pode me causar?	VPS e VP	62,5 MCG/DOSE PO INAL OR + 25 MCG/DOSE PO INAL OR CT STR AL X 7 + 7 ELLIPTA  62,5 MCG/DOSE PO INAL OR + 25 MCG/DOSE PO INAL OR CT STR AL X 30 + 30 ELLIPTA
20/12/2016	2623814/16-4	10451 – MEDICAMENTO NOVO – Notificação de Alteração de Texto de Bula – RDC 60/12	20/12/2016	2623814/16-4	10451 – MEDICAMENTO NOVO – Notificação de Alteração de Texto de Bula – RDC 60/12	20/12/2016	2. Resultados de Eficácia 8. Posologia e Modo de Usar 9. Reações Adversas 6. Como devo usar este medicamento?	VPS e VP	62,5 MCG/DOSE PO INAL OR + 25 MCG/DOSE PO INAL OR CT STR AL X 7 + 7 ELLIPTA  62,5 MCG/DOSE PO INAL OR + 25 MCG/DOSE PO INAL OR CT STR AL X 30 + 30 ELLIPTA
09/03/2016	Não se aplica	10451 – MEDICAMENTO NOVO – Notificação de Alteração de Texto de Bula – RDC 60/12	-	-	10451 – MEDICAMENTO NOVO – Notificação de Alteração de Texto de Bula – RDC 60/12	09/03/2016	9. Reações Adversas 8. Quais os males que este medicamento pode me causar?	VPS e VP	62,5 MCG/DOSE PO INAL OR + 25 MCG/DOSE PO INAL OR CT STR AL X 7 + 7 ELLIPTA  62,5 MCG/DOSE PO INAL OR + 25 MCG/DOSE PO INAL OR CT STR AL X 30 + 30 ELLIPTA