



**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 trifenatato 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 da linha de base 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 ao placebo (ver Tabela 1). Os efeitos broncodilatadores do uso de **Anoro® Ellipta®**, em comparação ao placebo, ficaram evidentes após o primeiro dia de tratamento e se mantiveram durante todo o período de tratamento.

**Tabela 1. Desfecho primário de eficácia 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 ao placebo (IC de 95%) Valor de p
<b>Estudo DB2113373</b>			
<b>Anoro® Ellipta®</b> 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).

Neste estudo, onde exacerbações moderadas demandaram corticosteroides orais/ sistêmicos e/ou antibióticos e exacerbações severas demandaram hospitalização, o tratamento com Anoro® Ellipta® resultou em uma redução estatisticamente significativa de 50% (7% versus 13%) do risco de uma exacerbação moderada/ grave da DPOC (baseado na análise do tempo até a primeira exacerbação) comparado ao placebo (Razão de Risco 0,5; IC de 95% 0,3, 0,8,  $p=0,004$ ), em que a maioria dos pacientes não relatou exacerbação moderada (72%) ou grave (89%) de DPOC nos 12 meses anteriores à triagem. Este estudo não foi especificamente desenhado para avaliar o efeito dos tratamentos nas exacerbações da DPOC e os pacientes eram retirados do estudo se ocorresse uma exacerbação.

#### 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 <i>p</i>
<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  $\geq 4$  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, onde exacerbações moderadas demandaram corticosteroides orais/ sistêmicos e/ou antibióticos e exacerbações severas demandaram hospitalização, o tratamento com Anoro® Ellipta® 62,5/25 microgramas resultou em uma redução estatisticamente significativa de 50% (4% versus 6%) no risco de uma exacerbação moderada/ grave (baseado na análise do tempo até a primeira exacerbação) comparado com tiotrópio (Razão de risco 0,5; IC de 95%: 0,3, 1,0;  $p=0,044$ ) em que a maioria dos pacientes não relatou exacerbação moderada (83%) ou grave (93%) de DPOC nos 12 meses anteriores à triagem. Este estudo não foi especificamente desenhado para avaliar o efeito dos tratamentos nas exacerbações da DPOC e os pacientes eram retirados do estudo se ocorresse uma exacerbação.

**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) versus 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) versus 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) versus 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) versus 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) versus 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) versus 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

- Média dos mínimos quadrados
- Dados agrupados do Estudo DB2113360 e Estudo DB2113374
- 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 ao 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).

#### Estudos de suporte de eficácia

Em um estudo aleatório, duplo-cego, de 52 semanas (CTT116855, IMPACT), pacientes adultos com DPOC sintomática (pontuação do Teste de Avaliação de 20,1 na triagem) e com histórico de 1 ou mais exacerbações moderadas ou graves nos 12 meses anteriores foram randomizados (1:2:2) para receber Anoro® Ellipta® (umeclidínio/vilanterol 62,5/25 mcg), furoato de fluticasona/umeclidínio/ vilanterol (FF/UMEC/VI 100/62,5/25 mcg) ou furoato de fluticasona/vilanterol (FF/VI 100/25 mcg) onde cada dose foi administrada com inalador único uma vez por dia. Neste estudo, exacerbações moderadas demandaram corticosteroides orais/ sistêmicos e/ou antibióticos e exacerbações severas demandaram hospitalização. O desfecho primário foi a taxa anual de exacerbações moderadas e graves durante o tratamento em indivíduos tratados com FF/UMEC/VI em comparação com FF/VI e Anoro® Ellipta®. A taxa média anual de exacerbações foi de 0,91, 1,07 e 1,21 para FF/UMEC/VI, FF/VI e Anoro® Ellipta®, respectivamente.

O tratamento com Anoro® Ellipta® resultou em um risco semelhante de exacerbação moderada/ grave quando comparado com FF/VI (baseado na análise do tempo até a primeira exacerbação) (aumento do risco de + 1,4%; Razão de Risco: 1,01; IC de 95%: 0,94, 1,09;  $p = 0,708$ ).

#### Umeclidínio

No estudo IMPACT, o tratamento com umeclidínio como componente de FF/UMEC/VI em comparação com FF/VI resultou numa redução estatisticamente significativa de 15% na taxa anual de exacerbações moderadas / graves em tratamento (Razão: 0,85; IC de 95%: 0,80, 0,90;  $p < 0,001$ ).

O tratamento com umeclidínio como componente de FF/UMEC/VI em comparação com FF/VI resultou em uma redução estatisticamente significativa de 14,8% no risco de exacerbação moderada/ grave (baseado na análise do tempo até a primeira exacerbação) (Razão de Risco 0,85; IC de 95%: 0,80, 0,91;  $p < 0,001$ ). Não se espera que o resultado benéfico promovido pelo umeclidínio na combinação estudada diminua quando administrado na apresentação de Anoro® Ellipta® (combinação apenas com vilanterol).

### 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 ( $C_{\max}$  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  $AUC_{(0-4)}$  e  $C_{\max}$  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  $C_{\max}$  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 ( $C_{\max}$  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 ( $C_{\max}$  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).

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

#### 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, instituindo-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 trifenatato 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 trifenatato 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 trifenatato de vilanterol não foi teratogênico em ratos. Em estudos de inalação em coelhos, 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.

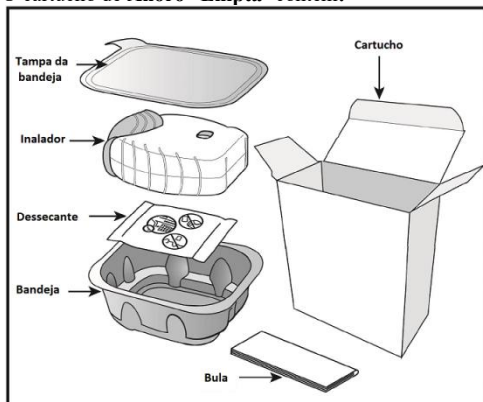
### Insuficiência hepática

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).

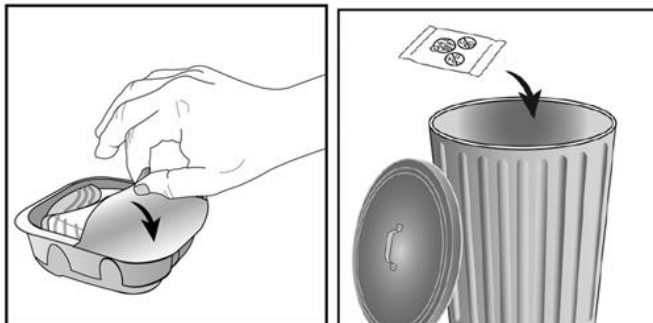
### Modo de uso

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.

#### Contador de Doses

Esse visor mostra quantas doses de medicamento existem no inalador.

Antes do inalador ser usado, ele mostra exatamente 30 doses.

É indicada uma contagem regressiva por 1 cada vez que você abre a tampa.

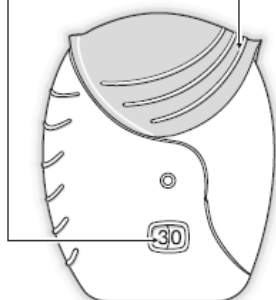
Quando houver menos do que 10 doses, metade do contador aparece em vermelho.

Após você ter usado a última dose, metade do contador de doses aparece em vermelho e o número 0 é exibido. Seu inalador agora está vazio.

Se você abrir a tampa depois disso, o contador de doses mudará de metade em vermelho para completamente em vermelho.

#### Tampa

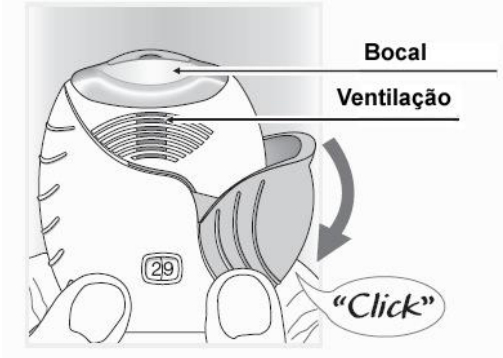
Cada vez que você abrir essa tampa, você prepara uma dose de medicamento.



#### 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.



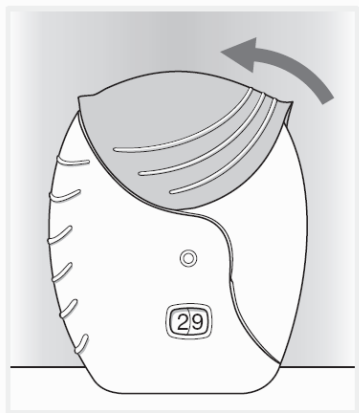
Seus lábios se ajustam sobre o formato arredondado do bocal para inalação.

- 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

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; dor nos olhos; broncoespasmo paradoxal; retenção urinária, disúria; disfonia; dor de cabeça.

**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 VigiMed, disponível no Portal da ANVISA.

## 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.: Ana Carolina Carotta Anacleto

CRF-RJ N° 11580

Fabricado por: Glaxo Operations UK Limited.

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

OU

GlaxoSmithKline LLC

1011 North Arendell Avenue, Zebulon - Carolina do Norte 27597 – Estados Unidos da América

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**

L1861\_Anoro\_po\_inal\_GDS09\_IPI10



**Esta bula foi aprovada pela Anvisa em 03/02/2023.**



**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 formado pela combinação de brometo de umeclidínio com trifrenatato de vilanterol e acondicionado 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 AO PACIENTE**

### **1. PARA QUE ESTE MEDICAMENTO É INDICADO?**

**Anoro® Ellipta®** é indicado para o tratamento de manutenção da broncodilatação de longo prazo, para aliviar os sintomas em pacientes com doença pulmonar obstrutiva crônica (DPOC), incluindo bronquite crônica e enfisema.

**Anoro® Ellipta®** não deve ser usado para aliviar um ataque súbito de falta de ar ou chiado.

### **2. COMO ESTE MEDICAMENTO FUNCIONA?**

O brometo de umeclidínio e o trifrenatato de vilanterol, substâncias ativas de **Anoro® Ellipta®**, ajudam a dilatar as vias aéreas, tornando mais fácil a entrada e a saída de ar dos pulmões. Isso alivia os sintomas da DPOC caracterizada por dificuldades respiratórias. Quando **Anoro® Ellipta®** é usado regularmente, pode auxiliar no controle dos problemas respiratórios relacionados com a sua doença, reduzir o número de crises de sintomas da DPOC e minimizar o efeito desses problemas em sua vida cotidiana.

### **3. QUANDO NÃO DEVO USAR ESTE MEDICAMENTO?**

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

Se você acha que qualquer uma dessas condições se aplica a você, não use **Anoro® Ellipta®** antes de consultar seu médico.

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

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

Converse com o seu médico antes de usar **Anoro® Ellipta®**:



- se você tem asma;
- se você tem problemas cardíacos ou pressão arterial alta;
- se você tem um problema ocular chamado glaucoma;
- se você tem a próstata aumentada, dificuldade de urinar ou um bloqueio em sua bexiga;
- se você tem diabetes;
- se você sofre de epilepsia;
- se você tem problemas na glândula tireoide;
- se você tem problemas graves no fígado.

**Anoro® Ellipta®** ajuda a controlar os sintomas de DPOC, se usado regularmente. Se seus sintomas de DPOC (falta de ar, chiado e 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 reações alérgicas respiratórias imediatas: procure assistência médica.**

Se você sentir dor no peito, tosse, chiado ou falta de ar logo após o uso de **Anoro® Ellipta®**, suspenda o uso imediatamente e informe seu médico o mais rápido possível.

**Se você usa outros medicamentos, além de Anoro® Ellipta®:**

Informe seu médico se você está tomando, tomou recentemente ou pode vir a tomar qualquer outro medicamento, inclusive os obtidos sem prescrição médica.

Alguns medicamentos podem afetar a maneira como **Anoro® Ellipta®** age ou aumentar a possibilidade de você apresentar efeitos colaterais. Entre eles estão o cetoconazol (para tratar infecções fúngicas), betabloqueadores (para tratar pressão arterial alta ou outros problemas cardíacos), medicamentos que diminuem a quantidade de potássio no sangue, como alguns diuréticos (usados para aumentar a eliminação de urina), derivados da metilxantina (por exemplo, teofilina), corticosteroides ou outros medicamentos de ação prolongada semelhantes a **Anoro® Ellipta®**, que são usados para tratar problemas respiratórios. Informe seu médico e não use **Anoro® Ellipta®** se você usa um desses medicamentos.

É muito importante que você use **Anoro® Ellipta®** todos os dias, como indicado pelo seu médico. Isso vai ajudar você a manter-se livre de sintomas durante todo o dia e toda a noite.

**Este medicamento contém LACTOSE.**

**Este medicamento pode causar doping.**

**Gravidez e lactação**

**Anoro® Ellipta®** geralmente não é recomendado para uso durante a gravidez.

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

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

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

**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 15°C e 30°C).

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

**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.

Esse inalador contém dois strips (tiras) de 7 ou 30 doses distribuídos de maneira regular, 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.**

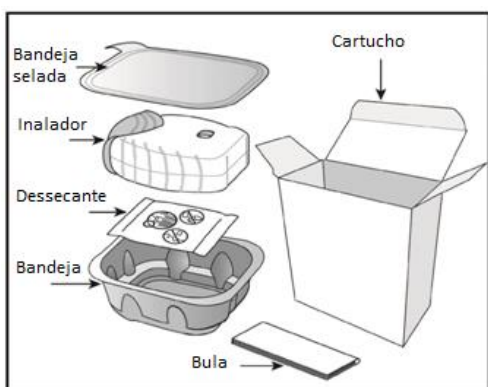
**Todo medicamento deve ser mantido fora do alcance das crianças.**

## 6. COMO DEVO USAR ESTE MEDICAMENTO?

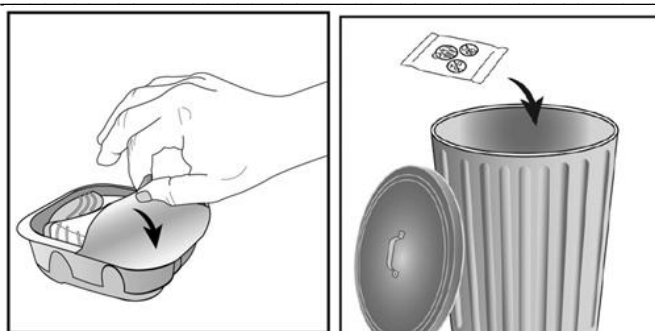
### Modo de uso

Quando você usar o inalador **Ellipta®** pela primeira vez, não é 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 **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.



Anote a data em que o inalador deve ser descartado (6 semanas após a abertura da bandeja) no rótulo do inalador.

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 abaixo para o inalador **Ellipta®** com 30 doses também se aplicam ao inalador com 7 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.

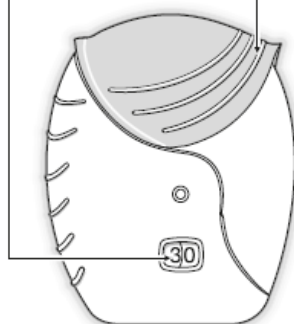
Não é possível em uma mesma inalação ocorrer o uso de dose dupla ou dose extra.

**Contador de Doses**

Esse visor mostra quantas doses de medicamento existem no inalador. Antes do inalador ser usado, ele mostra exatamente 30 doses. É indicada uma contagem regressiva por 1 cada vez que você abre a tampa. Quando houver menos do que 10 doses, metade do contador aparece em vermelho. Após você ter usado a última dose, metade do contador de doses aparece em vermelho e o número 0 é exibido. Seu inalador agora está vazio. Se você abrir a tampa depois disso, o contador de doses mudará de metade em vermelho para completamente em vermelho.

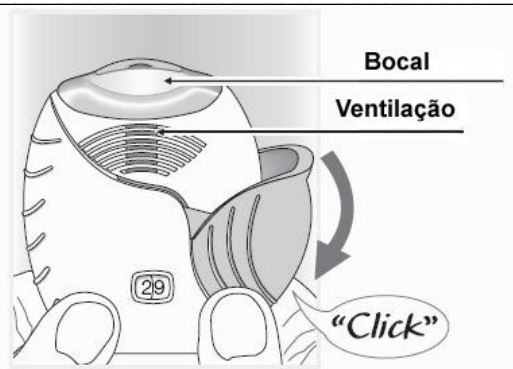
**Tampa**

Cada vez que você abrir essa tampa, você prepara uma dose de medicamento.



**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 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.



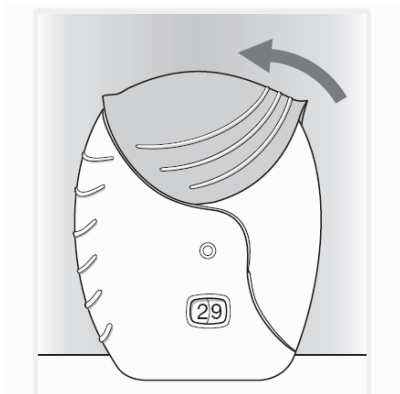
Seus lábios se ajustam sobre o formato arredondado do bocal para inalação.

- 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.

Mesmo quando usar o inalador **Ellipta**® corretamente, 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) Feche o inalador:**



- Deslize a tampa para cima até fechar o bocal.

**Posologia**

• **Adulto**

Uma inalação de **Anoro® Ellipta®** 62,5/25 microgramas uma vez ao dia, sempre no mesmo horário. A dose diária não deve exceder uma inalação de 62,5/25 microgramas.

• **Crianças**

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

• **Idosos**

Não é necessário ajuste de dose em pacientes com mais de 65 anos de idade.

• **Insuficiência renal**

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

• **Insuficiência hepática**

Não é necessário ajuste de dose em pacientes com insuficiência hepática de leve a moderada. **Anoro® Ellipta®** não foi estudado em pacientes com insuficiência hepática grave.

**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 imediatas**

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

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

- dor ao urinar e aumento da frequência urinária (podem ser sinais de uma infecção urinária)
- dor de garganta com ou sem coriza (nariz congestionado)



- sentimento de pressão ou dor nas bochechas e testa (podem ser sinais de inflamação dos seios nasais, conhecido por sinusite)
- tosse
- dor e irritação na parte de trás da boca e da garganta
- prisão de ventre
- boca seca
- infecção das vias aéreas superiores
- dor no peito

**Reações incomuns (ocorrem entre 0,1% e 1% dos pacientes que utilizam este medicamento)**

- batimento cardíaco irregular
- batimento cardíaco acelerado
- palpitações
- ansiedade
- tremor
- alterações no paladar
- espasmos musculares (movimentos involuntários da musculatura)
- *rash* (reação alérgica em que ocorre aparecimento de manchas na pele)

**Reações raras (ocorrem entre 0,01% e 0,1% dos pacientes que utilizam este medicamento):**

- reações alérgicas, incluindo: anafilaxia (respiração ofegante, tosse ou dificuldade em respirar, fraqueza repentina e tontura, podendo levar a colapso ou perda de consciência), angioedema (inchaço, às vezes da boca e do rosto), urticária (erupções na pele ou vermelhidão)
- visão embaçada, redução na visão ou dor nos seus olhos (possíveis sinais de glaucoma), pressão intraocular aumentada
- falta de ar acompanhada de tosse incessante e dor no peito (broncoespasmo paradoxal)
- incapacidade de urinar (retenção urinária) e sensação de dor ou ardor ao urinar (disúria)
- Rouquidão (disfonia)
- Dor de cabeça

Reações alérgicas são incomuns. Se você tiver qualquer sintoma descrito acima, pare de usar **Anoro® Ellipta®** imediatamente e avise seu médico o mais rápido possível.

Se qualquer evento adverso se tornar grave, ou se você perceber qualquer outro evento adverso, informe seu médico ou farmacêutico.

**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, informe seu médico ou cirurgião-dentista.**

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

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

**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**

Reg. MS: 1.0107.0318  
Farm. Resp.: Ana Carolina Carotta Anacleto  
CRF-RJ N° 11580

**Anoro® Ellipta®**  
Modelo de texto de bula para o paciente



---

Fabricado por: Glaxo Operations UK Limited.  
Priory Street, Ware, Hertfordshire, SG12 0DJ – Inglaterra

OU

GlaxoSmithKline LLC  
1011 North Arendell Avenue, Zebulon - Carolina do Norte 27597 – Estados Unidos da América

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.**

L1861\_Anoro\_po\_inal\_GDS09\_IPI10



Esta bula foi aprovada pela Anvisa em 03/02/2023.