

Anoro Ellipta

GlaxoSmithKline Brasil Ltda.

Pó inalante

62,5 mcg



Modelo de texto de bula – Profissional de saúde

Anoro® Ellipta®

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 beta₂-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 VEF₁ ≥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 (VEF₁ 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.

Modelo de texto de bula – Profissional de saúde

Anoro® Ellipta®

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 VEF₁ 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 ₁ pré-dose (L)		
	Valores de linha de base (DP)	Variação em relação à linha de base (EP)	Diferença com relação ao placebo (IC de 95%) Valor de p
Estudo DB2113373			
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; VEF₁ = 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 VEF₁ 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 ≥ 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 VEF₁ 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 VEF₁ pré-dose em comparação com tiotrópio na semana 24 (ver Tabela 2).

Modelo de texto de bula – Profissional de saúde

Anoro® Ellipta®

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

	VEF ₁ 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>
Estudo ZEP117115			
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)	-
Estudo DB2113360			
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)	-
Estudo DB2113374			
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; VEF₁ = 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 VEF₁ 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 VEF₁, 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, 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.

Modelo de texto de bula – Profissional de saúde

Anoro® Ellipta®

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 ¹ (IC de 95%, valor <i>p</i>)			
	VEF ₁ (ml)	Pontuação focal de TDI	SGRQ Pontuação total	Uso de medicação de resgate ³
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 tiotropio 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 tiotropio 18 mcg (N = 203) (Estudo DB2113360)	90 (39, 141) <0.001	0.1 ² (-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 tiotropio 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 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 VEF₁ 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 VEF₁ 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

Modelo de texto de bula – Profissional de saúde

Anoro® Ellipta®

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 beta₂ 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 beta₂-adrenérgico de ação prolongada (LABA). Os efeitos farmacológicos das drogas agonistas beta₂-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 VEF₁ 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 VEF₁ 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_{máx} 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.

Modelo de texto de bula – Profissional de saúde

Anoro® Ellipta®

vilanterol

Após a administração inalada de vilanterol em voluntários saudáveis, a $C_{\max}$ 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 β_1 e β_2 . 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 β_2 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.

Modelo de texto de bula – Profissional de saúde

Anoro® Ellipta®

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 trifenato 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 beta₂adrenérgicos 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 médica ou do cirurgião-dentista.

Lactação

Não se tem conhecimento se o umeclidínio e o vilanterol são excretados no leite humano. Entretanto, outros beta₂-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.

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

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.



Modelo de texto de bula – Profissional de saúde

Anoro® Ellipta®

Atenção: Contém lactose (tipo de açúcar) abaixo de 0,25g/dose. Este medicamento não deve ser usado por pessoas com síndrome de má-absorção de glicose-galactose.

Este medicamento pode causar doping.

Dados de segurança pré-clínica

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 beta₂-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 $\geq$ 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 beta₂-agonistas, em estudos sobre inalação contínua, o trifrenatato 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 trifrenatato 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 trifrenatato de vilanterol não foi teratogênico em ratos. Em estudos de inalação em coelhos, vilanterol causou efeitos semelhantes aos vistos com outros beta₂-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 beta₂-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 beta₂-adrenérgico inalado.

Não use este medicamento em associação com outros agonistas beta₂-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 hipocalemia de agonista beta₂-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 beta₂-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.

Modelo de texto de bula – Profissional de saúde

Anoro® Ellipta®

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.

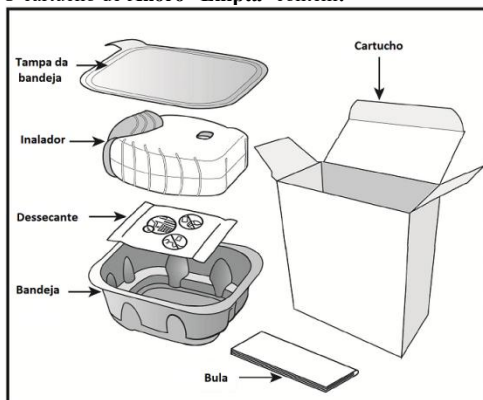
Insuficiência hepática

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.

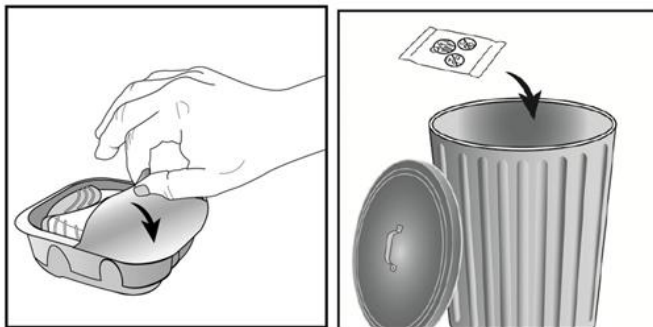
O cartucho de **Anoro® Ellipta®** contém:



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.

Modelo de texto de bula – Profissional de saúde

Anoro® Ellipta®



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.

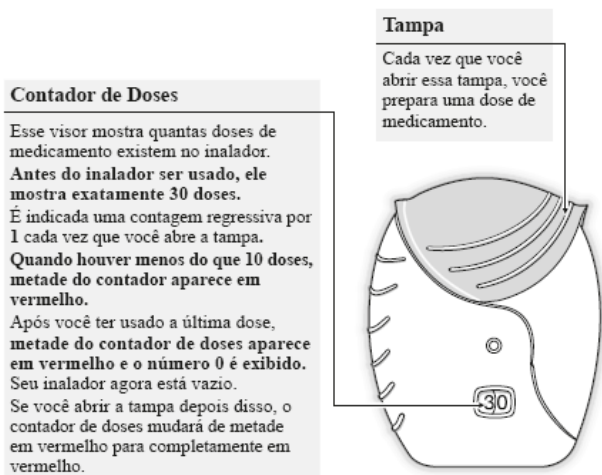
As instruções a seguir para o inalador **Ellipta®** com 30 doses também se aplicam ao dispositivo com 7 doses.

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.



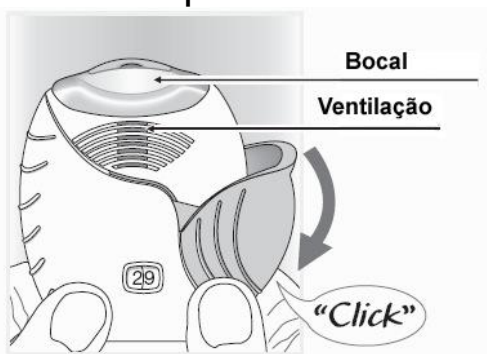
b) Preparar uma dose

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.

Modelo de texto de bula – Profissional de saúde

Anoro® Ellipta®

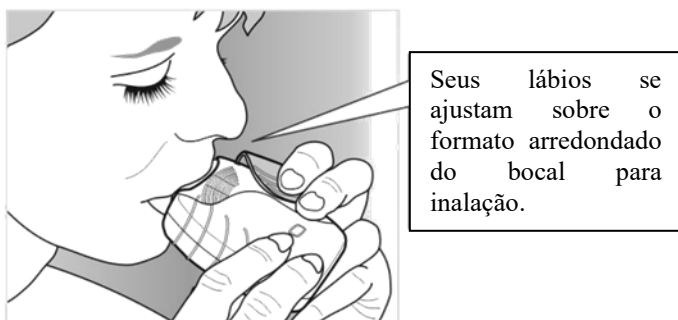


O medicamento está pronto para ser inalado. Para confirmar, o contador de doses mostrará que há uma dose a menos.

- 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

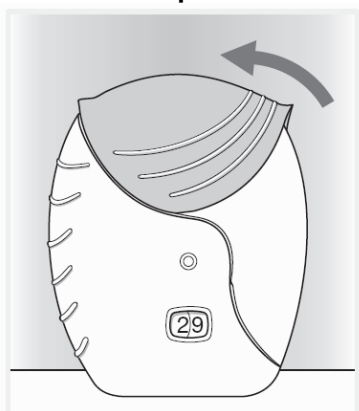
O paciente poderá não sentir o gosto ou perceber o uso do medicamento, mesmo quando usar o inalador **Ellipta**® corretamente.

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

d) Feche o inalador:

Modelo de texto de bula – Profissional de saúde

Anoro® Ellipta®



- 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, diarreia, dor em extremidade, náusea, vertigem.

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

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.

Outras reações adversas (frequência desconhecida):

- tontura

Em casos de eventos adversos, notifique 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 beta₂-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

Registro: 1.0107.0318

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



Modelo de texto de bula – Profissional de saúde

Anoro® Ellipta®

OU

GlaxoSmithKline LLC

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

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

Estrada dos Bandeirantes, 8464, Rio de Janeiro, RJ

CNPJ: 33.247.743/0001-10

VENDA SOB PRESCRIÇÃO.

L2257_Anoro_po_inal_GDS09_IPI10



0,25mg/doseHistórico 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	<u>Registro de Medicamento Novo</u>	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	2135659/16-9	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
09/03/2017	0377970/17-0	10451 – MEDICAMENTO NOVO – Notificação de Alteração de Texto de Bula – RDC 60/12	09/03/2016	0377970/17-0	10451 – MEDICAMENTO NOVO – Notificação de Alteração de Texto de Bula – RDC 60/12	09/03/2016	5. ADVERTÊNCIAS E PRECAUÇÕES III - DIZERES LEGAIS	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

16/05/2019	0436694/19-8	10451 – MEDICAMENTO NOVO – Notificação de Alteração de Texto de Bula – RDC 60/12	22/07/2016	2112814/16-6	10250 – MEDICAMENTO NOVO - Inclusão de local de fabricação do medicamento de liberação convencional com prazo de análise	09/03/2016	Bula do Profissional da saúde 5. ADVERTÊNCIAS E PRECAUÇÕES III. DIZERES LEGAIS Bula do Paciente III. DIZERES LEGAIS	VPS e VP	62,5 MCG/DOSE PO INAL OR + 25 MCG/DOSE PO INAL OR CT STR AL X 7 + 7 62,5 MCG/DOSE PO INAL OR + 25 MCG/DOSE PO INAL OR CT STR AL X 30 + 30
18/03/2021	1055313/21-4	10451 – MEDICAMENTO NOVO – Notificação de Alteração de Texto de Bula – RDC 60/12	18/03/2021	1055313/21-4	10451 – MEDICAMENTO NOVO – Notificação de Alteração de Texto de Bula – RDC 60/12	18/03/2021	Bula do Profissional da saúde 9. REAÇÕES ADVERSAS III. DIZERES LEGAIS Bula do Paciente III. DIZERES LEGAIS	VPS e VP	62,5 MCG/DOSE PO INAL OR + 25 MCG/DOSE PO INAL OR CT STR AL X 7 + 7 62,5 MCG/DOSE PO INAL OR + 25 MCG/DOSE PO INAL OR CT STR AL X 30 + 30
28/07/2022	4470609/22-6	10451 – MEDICAMENTO NOVO – Notificação de Alteração de Texto de Bula – RDC 60/12	28/07/2022	4470609/22-	10451 – MEDICAMENTO NOVO – Notificação de Alteração de Texto de Bula – RDC 60/12	28/07/2022	Bula do Profissional da saúde 9. REAÇÕES ADVERSAS III. DIZERES LEGAIS Bula do Paciente 8. QUAIS OS MALES QUE ESTE MEDICAMENTO PODE ME CAUSAR? III. DIZERES LEGAIS	VPS e VP	62,5 MCG/DOSE PO INAL OR + 25 MCG/DOSE PO INAL OR CT STR AL X 7 + 7 62,5 MCG/DOSE PO INAL OR + 25 MCG/DOSE PO INAL OR CT STR AL X 30 + 30
24/11/2022	4978587/22-1	10451 – MEDICAMENTO NOVO – Notificação de Alteração de Texto de Bula – RDC 60/12	15/06/2020	190103520-4	11315 – Alteração de texto de bula por avaliação de dados clínicos - GESEF	28/10/2022	Bula do Profissional da Saúde 2. RESULTADOS DE EFICÁCIA 4. CONTRAINDICAÇÕES Bula do Paciente 2. COMO ESTE MEDICAMENTO FUNCIONA? 3. QUANDO NÃO 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 62,5 MCG/DOSE PO INAL OR + 25 MCG/DOSE PO INAL OR CT STR AL X 30 + 30
03/02/2023	0112547/23-1	10451 – MEDICAMENTO NOVO – Notificação de Alteração de Texto de Bula – RDC 60/12	03/02/2023	0112547/23-1	10451 – MEDICAMENTO NOVO – Notificação de Alteração de Texto de Bula – RDC 60/12	03/02/2023	Bula do Profissional da saúde 9. REAÇÕES ADVERSAS III. DIZERES LEGAIS Bula do Paciente 8. QUAIS OS MALES QUE ESTE MEDICAMENTO PODE ME CAUSAR? III. DIZERES LEGAIS	VPS e VP	62,5 MCG/DOSE PO INAL OR + 25 MCG/DOSE PO INAL OR CT STR AL X 7 + 7 62,5 MCG/DOSE PO INAL OR + 25 MCG/DOSE PO INAL OR CT STR AL X 30 + 30

09/06/2025	0770636/25-0	10451 – MEDICAMENTO NOVO – Notificação de Alteração de Texto de Bula – RDC 60/12	09/06/2025	0770636/25-0	10451 – MEDICAMENTO NOVO – Notificação de Alteração de Texto de Bula – RDC 60/12	09/06/2025	Bula do Profissional da saúde 5. ADVERTÊNCIAS E PRECAUÇÕES 9. REAÇÕES ADVERSAS III. DIZERES LEGAIS Bula do Paciente 4. O QUE DEVO SABER ANTES DE USAR ESTE MEDICAMENTO? 8. QUAIS OS MALES QUE ESTE MEDICAMENTO PODE ME CAUSAR? III. DIZERES LEGAIS	VPS e VP	62,5 MCG/DOSE PO INAL OR + 25 MCG/DOSE PO INAL OR CT STR AL X 7 + 7 62,5 MCG/DOSE PO INAL OR + 25 MCG/DOSE PO INAL OR CT STR AL X 30 + 30
10/10/2025	1364214/25-3	10451 – MEDICAMENTO NOVO – Notificação de Alteração de Texto de Bula – RDC 60/12	10/10/2025	1364214/25-3	10451 – MEDICAMENTO NOVO – Notificação de Alteração de Texto de Bula – RDC 60/12	10/10/2025	Bula do Profissional da saúde 5. ADVERTÊNCIAS E PRECAUÇÕES 9. REAÇÕES ADVERSAS Bula do Paciente 4. O QUE DEVO SABER ANTES DE 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 62,5 MCG/DOSE PO INAL OR + 25 MCG/DOSE PO INAL OR CT STR AL X 30 + 30
17/11/2025	N/A	10451 – MEDICAMENTO NOVO – Notificação de Alteração de Texto de Bula – RDC 60/12	17/11/2025	N/A	10451 – MEDICAMENTO NOVO – Notificação de Alteração de Texto de Bula – RDC 60/12	17/11/2025	Bula do Profissional da saúde 9. REAÇÕES ADVERSAS Bula do Paciente 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 62,5 MCG/DOSE PO INAL OR + 25 MCG/DOSE PO INAL OR CT STR AL X 30 + 30