

Relvar

GlaxoSmithKline Brasil Ltda.

Pó para inalação oral

100 mcg + 25 mcg e 200 mcg + 25 mcg

LEIA ESTA BULA ATENTAMENTE ANTES DE INICIAR O TRATAMENTO

I - IDENTIFICAÇÃO DO MEDICAMENTO

Relvar® Ellipta®

furoato de fluticasona/trifenatato de vilanterol

APRESENTAÇÃO

Relvar® é um pó para inalação por via oral composto por dois strips, sendo 1 strip com furoato de fluticasona e um strip com trifenantato de vilanterol, acondicionados em um dispositivo plástico (Ellipta®) que contém 14 ou 30 doses. O dispositivo Ellipta® é embalado em uma bandeja com tampa laminada.

Cada inalação de **Relvar® Ellipta®** 100/25 mcg fornece uma dose de 92/22 mcg de furoato de fluticasona e vilanterol.

Cada inalação de **Relvar® Ellipta®** 200/25 mcg fornece uma dose de 184/22 mcg de furoato de fluticasona e vilanterol.

USO INALATÓRIO POR VIA ORAL

USO ADULTO E PEDIÁTRICO (ACIMA DE 12 ANOS)

COMPOSIÇÃO

Cada dose contém:

Relvar® Ellipta® 100/25 mcg

furoato de fluticasona100 mcg
trifenatato de vilanterol (equivalente a 25 mcg de vilanterol).....40 mcg
Excipientes: lactose monoidratada, estearato de magnésio q.s.p.1 dose

Relvar® Ellipta® 200/25 mcg

furoato de fluticasona 200 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

Relvar® Ellipta® é indicado para o tratamento regular da asma em adultos e adolescentes com 12 anos ou mais cujo uso do produto em combinação (corticosteroide inalatório e um agonista seletivo do receptor beta₂ adrenérgico de ação prolongada) é apropriado:

- pacientes não adequadamente controlados com corticosteroide inalatório e quando necessário agonista seletivo do receptor beta₂ adrenérgico de curta ação.

Relvar® Ellipta® é indicado para o tratamento sintomático de pacientes com doença pulmonar obstrutiva crônica (DPOC) com VEF₁ < 70% do normal previsto (pós-broncodilatador) e em pacientes com histórico de exacerbação.

2. RESULTADOS DE EFICÁCIA

Asma

Três estudos de fase III, randomizados, duplos-cegos (HZA106827, HZA106829 e HZA106837) de diferentes durações avaliaram a segurança e eficácia de **Relvar® Ellipta®** em pacientes adultos e adolescentes com asma persistente. Todos os indivíduos estavam usando um CI (corticoide inalatório) com ou sem beta₂ agonista de longa duração (LABA) por pelo menos 12 semanas antes da visita 1. No HZA106837, todos os pacientes apresentaram pelo menos uma exacerbação que exigiu tratamento com corticosteroides orais no ano que antecedeu a visita 1. HZA106827 com 12 semanas de duração, avaliou a eficácia de **Relvar® Ellipta®** 100/25 mcg [n=201] e FF (furoato de fluticasona) 100 mcg [n=205] comparado com placebo [n=203], todos administrados uma vez ao dia. HZA106829 com 24 semanas de duração, avaliou a eficácia de **Relvar® Ellipta®** 200/25 mcg [n=197] e FF 200 mcg [n=194] ambos administrados uma vez ao dia comparado com propionato de fluticasona (PF) 500 mcg duas vezes ao dia [n=195].

No HZA106827/HZA106829 os objetivos primários de eficácia foram alteração do VEF₁ do baseline na visita clínica (pré- broncodilatador e pós-dose) ao final do período de tratamento em todos os indivíduos e a média seriada de VEF₁ ao longo de 24 horas, pós-dose calculada em um subgrupo de indivíduos no final do período do tratamento. O percentual de períodos de 24 horas livres de resgate durante o tratamento foi um parâmetro de avaliação secundário. Resultados dos objetivos primários e secundários nesses estudos estão descritos na Tabela 1.

Tabela 1 - Resultados dos objetivos de avaliação primários e principais secundários no HZA106827 e HZA106829

Nº do Estudo	HZA106829		HZA106827	
Dose de tratamento de FF/VI* (mcg)	FF/VI 200/25 1 X ao dia em comparação a FF 200 1 X ao dia	FF/VI 200/25 1 X ao dia em comparação a PF 500 2 X ao dia	FF/VI 100/25 1 X ao dia em comparação a FF 100 1 X ao dia	FF/VI 100/25 1 X ao dia em comparação com placebo 1 X ao dia
Alterações do <i>baseline</i> no VEF ₁ vale. Última observação realizada a termo (LOCF)				
Diferença de tratamento valor <i>p</i> (IC de 95%)	193mL <i>p</i> <0,001 (108.277)	210mL <i>p</i> <0,001 (127.294)	36mL <i>p</i> =0,405 (-48.120)	172mL <i>p</i> <0,001 (87.258)
Avaliação da média seriada do VEF ₁ de 0-24 horas pós-dose				
Diferença de tratamento valor <i>p</i> (IC de 95%)	136mL <i>p</i> =0,048 (1.270)	206mL <i>p</i> =0,003 (73.339)	116mL <i>p</i> =0,06 (-5.236)	302mL <i>p</i> <0,001 (178.426)
Alteração do <i>baseline</i> na porcentagem de períodos de 24 horas livre de resgate				
Diferença de tratamento valor <i>p</i> (IC de 95%)	11,7% <i>p</i> <0,001 (4,9, 18,4)	6,3% <i>p</i> =0,067 (-0,4, 13,1)	10,6% <i>p</i> <0,001 (4,3, 16,8)	19,3% <i>p</i> <0,001 (13,0, 25,6)
Alteração do <i>baseline</i> na porcentagem de períodos de 24 horas livre de sintomas				
Diferença de tratamento valor <i>p</i> (IC de 95%)	8,4% <i>p</i> =0,010 (2,0, 14,8)	4,9% <i>p</i> =0,137 (-1,6, 11,3)	12,1% <i>p</i> <0,001 (6,2, 18,1)	18,0% <i>p</i> <0,001 (12,0, 23,9)
Alteração do <i>baseline</i> no pico de fluxo expiratório pela manhã				
Diferença de tratamento valor <i>p</i> (IC de 95%)	33,5L/min <i>p</i> <0,001 (25,3, 41,7)	32,9L/min <i>p</i> <0,001 (24,8, 41,1)	14,6L/min <i>p</i> <0,001 (7,9, 21,3)	33,3L/min <i>p</i> <0,001 (26,5, 40,0)
Alteração do período basal no pico de fluxo expiratório à noite				
Diferença de tratamento valor <i>p</i> (IC de 95%)	30,7L/min <i>p</i> <0,001 (22,5, 38,9)	26,2L/min <i>p</i> <0,001 (18,0, 34,3)	12,3L/min <i>p</i> <0,001 (5,8, 18,8)	28,2L/min <i>p</i> <0,001 (21,7, 34,8)

* FF/VI = furoato de fluticasona/vilanterol

HZA106837 foi um estudo com tratamentos de duração variável (de um mínimo de 24 semanas para um máximo de 76 semanas com a maioria dos pacientes tratados por pelo menos 52 semanas). No HZA106837, os pacientes foram randomizados para receber **Relvar® Ellipta®** 100/25 mcg [n=1009] ou FF 100 mcg [n=1010] ambos administrados uma vez ao dia. O objetivo primário foi o tempo para a primeira exacerbação grave da asma. Uma exacerbação grave da asma é definida como a piora do quadro de asma exigindo o uso de corticosteroides sistêmicos por pelo menos 3 dias ou internação hospitalar ou visita à emergência. A alteração média do VEF₁ vale em relação ao baseline, também foi avaliada como objetivo secundário.

No HZA106837, o risco de apresentar uma exacerbação grave da asma em pacientes recebendo **Relvar® Ellipta®** 100/25 mcg foi reduzido em 20% comparado com a monoterapia de FF 100 mcg (razão de risco 0,795, $p=0,036$, IC de 95% (0,642, 0,985)). A taxa de exacerbações graves da asma por paciente por ano foi 0,19 no grupo FF 100 mcg (aproximadamente 1 em cada 5 anos) e 0,14 no grupo **Relvar® Ellipta®** 100/25 mcg (aproximadamente 1 a cada 7 anos). A razão da taxa de exacerbação para **Relvar® Ellipta®** 100/25 mcg em comparação com FF 100 mcg foi de 0,755 (IC de 95% 0,603, 0,945). Isto representa uma redução de 25% na taxa de exacerbação grave da asma para os indivíduos tratados com **Relvar® Ellipta®** 100/25 mcg comparado com FF 100 mcg ($p=0,014$). O efeito broncodilatador de 24 horas de **Relvar® Ellipta®** foi mantido ao longo do período de um ano de tratamento sem evidência de perda de eficácia (sem taquifilaxia). **Relvar® Ellipta®** 100/25 mcg demonstrou melhora consistente de 83 mL a 95 mL no VEF₁ vale avaliado em 12, 36 e 52 semanas e no desfecho quando comparado com FF 100 mcg ($p<0,001$ IC de 95% 52, 126 mL). Quarenta e quatro por cento dos pacientes no grupo **Relvar® Ellipta®** 100/25 mcg foram bem controlados (ACQ7 $\leq 0,75$) no final do tratamento comparado com 36% dos indivíduos no grupo FF 100 mcg ($p<0,001$ IC de 95% 1,23, 1,82).

Estudos em comparação à combinação salmeterol/propionato de fluticasona

Em um estudo de 24 semanas (HZA1103091) em pacientes adultos e adolescentes com asma persistente, ambos **Relvar® Ellipta®** 100/25 mcg administrado uma vez ao dia à noite e salmeterol/propionato de fluticasona (PF) 50/250 mcg administradas duas vezes ao dia demonstraram melhoras na função pulmonar em relação ao *baseline*. Aumentos na média de VEF₁, em relação ao *baseline*, de 341 mL (**Relvar® Ellipta®**) e 377 mL (salmeterol/PF) demonstraram uma melhora geral na função pulmonar ao longo de 24 horas para ambos os tratamentos. A diferença da média ajustada do tratamento de 37 mL entre os grupos não foi estatisticamente significativa ($p=0,162$). Para VEF₁ indivíduos no grupo furoato fluticasona/vilanterol alcançou uma mudança média do *baseline* LS de 281 mL e para o grupo do salmeterol/PF uma mudança de 300 mL; (a diferença na média ajustada de 19 mL (IC 95%: - 0,073, 0,034) não foi estatisticamente significativa ($p=0,485$)).

Nenhum estudo comparativo versus salmeterol/PF ou outra combinação de ICS/LABA foi conduzido para comparar apropriadamente os efeitos nas exacerbações da asma.

Monoterapia com furoato de fluticasona

Um estudo de 24 semanas, randomizado, duplo-cego, controlado por placebo (FFA112059) avaliou a segurança e eficácia de FF 100 mcg uma vez ao dia [n=114] e PF 250 mcg duas vezes ao dia [n=114] em comparação com o placebo [n=115] em pacientes adultos e adolescentes com asma persistente. Todos os indivíduos estavam em doses estáveis de um CI por pelo menos 4 semanas antes da visita 1 (visita de avaliação inicial) e o uso de LABAs não foi permitido dentro das 4 semanas antecedentes à visita 1. O objetivo primário foi avaliar a variação do VEF₁ vale (pré-broncodilatador e de pré-dose), na visita clínica de *baseline* e no período final de tratamento. Alteração do *baseline* na porcentagem de períodos de 24 horas livre de resgate durante as 24 semanas de tratamento foi um objetivo secundário. Na 24ª semana, FF e PF aumentaram o VEF₁ vale em 146 mL (IC de 95% 36, 257 mL, $p=0,009$) e 145 mL (IC de 95% 33, 257 mL, $p=0,011$) respectivamente, comparado com placebo. Ambos FF e PF aumentaram a porcentagem dos períodos de 24 horas livre de resgate em 14,8% (IC de 95% 6,9, 22,7, $p<0,001$) e 17,9% (IC de 95% 10,0, 25,7, $p<0,001$) respectivamente em comparação com placebo.

Estudo de Provocação com Alérgenos

O efeito broncoprotetor de **Relvar® Ellipta®** 100/25 mcg na resposta asmática precoce e tardia ao alérgeno inalado foi avaliado em um estudo cruzado, de quatro vias, de doses repetidas, controlado por placebo

(HZA113126) em pacientes com asma leve. Os pacientes foram randomizados para receber **Relvar® Ellipta®** 100/25 mcg, FF 100 mcg, VI (trifenatato de vilanterol) 25 mcg ou placebo uma vez ao dia por 21 dias, seguido por uma introdução do alérgeno 1 hora após a dose final. O alérgeno utilizado foi ácaro de pó domiciliar, pelo de gato, ou pólen de bétula; a seleção foi feita com base em testes de avaliação inicial individuais. Medidas de VEF₁ seriadas foram comparadas com os valores pré-alérgeno realizadas após a inalação salina (baseline). De modo geral, os maiores efeitos sobre a resposta asmática precoce foram observadas com **Relvar® Ellipta®** 100/25 mcg comparada com FF 100 mcg ou VI 25 mcg isolado. Ambos **Relvar® Ellipta®** (100/25 mcg) e FF 100 mcg virtualmente aboliram a resposta asmática tardia comparado com VI isolado. **Relvar® Ellipta®** 100/25 mcg forneceu proteção significativamente maior contra hiperatividade brônquica induzida por alérgeno comparada com as monoterapias de FF e VI como avaliadas no dia 22 pela introdução de metacolina.

Doença Pulmonar Obstrutiva Crônica (DPOC)

O programa de desenvolvimento clínico de DPOC incluiu um estudo randomizado e controlado de 12 semanas (HCZ113107), dois estudos de 6 meses (HZV112206, HZC112207) e dois estudos de um ano (HZC102970, HZC102871) em pacientes com diagnóstico clínico de DPOC. Esses estudos incluíram medidas da função pulmonar, dispneia e exacerbações moderadas e graves.

Estudos de seis meses

HZC12206 e HZC112207 foram estudos de 24 semanas, randomizados, duplos-cegos, controlados por placebo, de grupos paralelos comparando o efeito de **Relvar® Ellipta®** com VI e FF em monoterapias e placebo. HZC112206 avaliou a eficácia de **Relvar® Ellipta®** 50/25 mcg [n=206] e **Relvar® Ellipta®** 100/25 mcg [n=206] comparado com FF (100 mcg [n=206]), VI (25 mcg [n=205]) e placebo [n=207], todos administrados uma vez ao dia. HZC112207 avaliou a eficácia de **Relvar® Ellipta®** 100/25 mcg [n=204] e **Relvar® Ellipta®** 200/25 mcg [n=205] comparado com FF (100 mcg [n=204], 200 mcg [n=203]) e VI (25 mcg [n=203]) e placebo [n = 205], todos administrados uma vez ao dia.

Todos os pacientes que participaram possuíam um histórico de tabagismo de pelo menos 10 maços/ano; uma razão de VEF₁/CVF pós-salbutamol de $\leq 0,70$; VEF₁ pós-salbutamol de $\leq 70\%$ previsto ou ter uma pontuação ≥ 2 (escala 0-4) na escala de dispneia do Modified Medical Research Council (mMRC) na avaliação inicial. Na avaliação inicial, a média de VEF₁ pós-broncodilatador foi de 42,6% e 43,6% previsto, e a média de reversibilidade foi 15,9% e 12,0% no HZC112206 e HZC112207, respectivamente. Os objetivos primários em ambos os estudos foram VEF₁ média ponderada de 0 a 4 horas após a dose no dia 168 e alteração de VEF₁ vale pré-dose no dia 169, em relação ao baseline.

Em uma análise integrada de ambos os estudos, **Relvar® Ellipta®** 100/25 mcg apresentou melhoras clinicamente significativas na função pulmonar. No dia 169, **Relvar® Ellipta®** 100/25 mcg e VI aumentaram VEF₁ vale em 129 mL (IC de 95%: 91, 167 mL, $p<0,001$) e 83 mL (IC de 95%: 46, 121 mL, $p<0,001$) respectivamente comparado com placebo. **Relvar® Ellipta®** 100/25 mcg aumentou VEF₁ vale em 46 mL comparado com VI (IC de 95%: 8, 83 mL, $p=0,017$). No dia 168, **Relvar® Ellipta®** 100/25 mcg e VI aumentaram VEF₁ média avaliada ao longo de 0-4 horas em 193 mL (IC de 95%: 156, 230 mL, $p<0,001$) e 145 mL (IC de 95%: 108, 181 mL, $p<0,001$) respectivamente comparada com placebo. **Relvar® Ellipta®** 100/25 mcg aumentou VEF₁ médio ao longo de 0-4 horas em 48 mL comparado com FF monoterapia (IC de 95%: 112, 184 mL, $p<0,001$).

Estudos de 12 meses

HZC102970 e HZC102871 foram estudos de 52 semanas randomizados, duplos-cegos, de grupos paralelos comparando o efeito de **Relvar® Ellipta®** 200/25 mcg, **Relvar® Ellipta®** 100/25 mcg, **Relvar® Ellipta®** 50/25 mcg com VI 25 mcg, todos administrados uma vez ao dia, na taxa anual de exacerbações moderada/grave em indivíduos com DPOC com histórico de tabagismo de pelo menos 10 maços/anos e uma taxa de VEF₁/CVF pós-salbutamol menor ou igual a 0,70 e VEF₁ pós-salbutamol menor ou igual a 70% previsto e histórico documentado de ≥ 1 exacerbação de DPOC que exigiu antibióticos e/ou corticosteroides orais ou hospitalização nos 12 meses antes da visita 1. O objetivo primário foi a taxa anual de exacerbações moderada

e grave. As exacerbações moderada/grave foram definidas como sintomas agravados que exigiram tratamento com corticosteroides orais e/ou antibióticos ou internação hospitalar. Ambos os estudos tiveram um período inicial aberto de 4 semanas durante o qual todos os indivíduos receberam salmeterol/PF 50/250 duas vezes ao dia para padronizar a farmacoterapia de DPOC e estabilizar a doença antes da randomização cega à medicação do estudo por 52 semanas. Antes do período inicial, os indivíduos descontinuaram as medicações de DPOC anteriores exceto broncodilatadores de curta ação. O uso concomitante de broncodilatadores de longa ação (beta₂ agonistas e anticolinérgicos), produtos de combinação de ipratrópio/salbutamol, beta₂ agonistas orais, e preparados de teofilina não foram permitidos durante o período de tratamento. Corticosteroides orais e antibióticos foram permitidos para o tratamento agudo de exacerbações de DPOC com diretrizes de uso específicas. Indivíduos usaram salbutamol conforme necessário ao longo dos estudos.

Os resultados de ambos os estudos apresentaram que o tratamento com **Relvar® Ellipta** 100/25® mcg uma vez ao dia resultou em uma taxa anual menor de exacerbações de DPOC moderada/grave quando comparada com VI e encontram-se na Tabela 2).

Tabela 2 Análise das Taxas de Exacerbação após 12 meses de tratamento

Objetivo	HZC102970		HZC102871		HZC102970 e HZC102871 integrado	
	vilanterol (n=409)	FF/VI 100/25 (n=403)	vilanterol (n=409)	FF/VI 100/25 (n=403)	vilanterol (n=818)	FF/VI 100/25(n=806)
Exacerbações moderada e grave						
Taxa de ajuste médio anual	1,14	0,90	1,05	0,70	1,11	0,81
Razão em comparação com VI		0,79 (0,64,0,97)		0,66 (0,54, 0,81)		0,73 (0,63, 0,84)
IC de 95%		0,024 21 (3, 36)		<0,001 34 (19,46)		<0,001 27 (16, 37)
valor-p						
% de redução						
IC de 95%						
Diferença absoluta em número por ano x vilanterol		0,24 (0,03, 0,41)		0,36 (0,20, 0,48)		0,30 (0,18, 0,41)
IC de 95%						
Tempo para a primeira exacerbação:						
Razão de risco (IC de 95%)		0,80 (0,66, 0,99)		0,72 (0,59, 0,89)		0,76 (0,66, 0,88)
% da redução de risco		20		28		24
valor-p		0,036		0,002		p<0,001

Em uma análise integrada de HZC102970 e HZC102871 na semana 52, foi observada uma melhora quando comparado **Relvar® Ellipta®** 100/25 mcg com VI 25 mcg na média ajustada de VEF₁ vale (42 mL IC de 95%: 0,019, 0,064, $p<0,001$). O efeito do broncodilatador de 24 horas de **Relvar® Ellipta®** foi mantido ao longo do período de um ano de tratamento sem evidência de perda na eficácia (ausência de taquifilaxia).

De modo geral, entre os dois estudos combinados, 2009 (62%) pacientes possuíam histórico de fatores de risco cardiovascular na avaliação inicial. A incidência de fatores de risco cardiovasculares foi semelhante entre os grupos de tratamento com pacientes mais comumente sofrendo de hipertensão (46%), seguido por hipercolesterolemia (29%) e diabetes mellitus (12%). Efeitos semelhantes na redução de exacerbações moderada e grave foram observados nesse subgrupo quando comparado com a população geral. Em pacientes com histórico/fatores de risco cardiovasculares, **Relvar® Ellipta®** 100/25 mcg resultou em uma redução significativa na taxa anual de exacerbações de DPOC moderada/grave comparada com VI (média ajustada das taxas anual de 0,83 e 1,18 respectivamente, 30% de redução (IC de 95% 16,42%, $p<0,001$). Melhoras também foram vistas neste subgrupo na semana 52 quando comparou **Relvar® Ellipta®** 100/25 mcg com VI 25 mcg na média ajustada de VEF₁ vale (44 mL IC de 95%: 15,73 mL, $p=0,003$).

Estudos em comparação à combinação salmeterol/propionato de fluticasona

Em um estudo de 12 semanas (HZC113107) em pacientes com DPOC, ambos **Relvar® Ellipta®** 100/25 mcg administrado uma vez ao dia pela manhã e salmeterol/PF 50/500 mcg administrado duas vezes ao dia, demonstraram melhoras na função pulmonar em relação ao *baseline*. Acréscimos à partir do *baseline* VEF médio 0-24 horas de 130 mL (**Relvar® Ellipta®**) e 108 mL (PF/salmeterol) demonstraram uma melhora geral na função pulmonar ao longo de 24 horas para ambos os tratamentos. A diferença da média ajustada no tratamento de 22 mL (IC de 95%: -18, 63 mL) entre os grupos não foi estatisticamente significativa ($p=0,282$). A variação média ajustada do *baseline* no VEF₁ no dia 85 foi de 111 mL no grupo furoato de fluticasona/vilanterol e 88 mL no grupo salmeterol/PF, os 23 mL (IC 95%: -20, 66) de diferença entre os grupos de tratamento não foi clinicamente e nem estatisticamente significativa ($p=0,294$). Nenhum estudo comparativo versus salmeterol/PF ou outros broncodilatadores estabelecidos foi conduzido para comparar apropriadamente os efeitos nas exacerbações da DPOC.

3. CARACTERÍSTICAS FARMACOLÓGICAS

Propriedades farmacodinâmicas

Mecanismo de ação

O furoato de fluticasona e o trifenatato de vilanterol representam duas classes de medicamentos (um corticosteroide sintético e um agonista seletivo do receptor beta₂, de ação prolongada).

Efeitos farmacodinâmicos

Furoato de fluticasona:

O furoato de fluticasona é um corticosteroide sintético trifluorado com potente atividade anti-inflamatória. Não é conhecido o mecanismo preciso pelo qual o furoato de fluticasona age sobre os sintomas de asma e DPOC. Os corticosteroides comprovadamente têm um grande número de ações em vários tipos de células (por exemplo, eosinófilos, macrófagos, linfócitos) e mediadores (por exemplo, citocinas e quimiocinas envolvidas na inflamação).

Trifenatato de vilanterol:

O trifenatato de vilanterol é um agonista seletivo beta₂ adrenérgico de ação prolongada (LABA).

Os efeitos farmacológicos das drogas agonistas beta₂-adrenérgicas, incluindo trifenatato de vilanterol, são pelo menos em parte atribuíveis à estimulação da adenilato ciclase intracelular, a enzima que catalisa a conversão da adenosina trifosfato (ATP) para adenosina monofosfato cíclica-3', 5' (AMP cíclica). Níveis aumentados de AMP cíclica causam relaxamento da musculatura lisa brônquica e inibição da liberação de mediadores da hipersensibilidade imediata das células, especialmente de mastócitos.

Interações moleculares ocorrem entre corticoides e LABAs, onde os esteroides ativam o gene do receptor beta₂, aumentando a sensibilidade do número de receptores; e os LABAs preparam o receptor de glicocorticoides para ativação dependente de esteroide e melhoria da translocação nuclear celular. Estas interações sinérgicas são refletidas na maior atividade anti-inflamatória, que foi demonstrada *in vitro* e *in vivo* em uma série de células inflamatórias relevantes para a fisiopatologia da asma e DPOC. Estudos de biópsia das vias aéreas também têm demonstrado que a sinergia entre corticoides e LABAs ocorre em doses clínicas dos medicamentos em pacientes com DPOC.

Propriedades farmacocinéticas

Absorção

As biodisponibilidades absolutas do furoato de fluticasona e do trifenatato de vilanterol, quando administrados por inalação como **Relvar® Ellipta®**, foram em média de 15,2% e 27,3%, respectivamente. As biodisponibilidades orais do furoato de fluticasona e do trifenatato de vilanterol foram baixas, em média de 1,26% e < 2%, respectivamente. Dada esta baixa biodisponibilidade oral, a exposição sistêmica ao furoato de fluticasona e ao trifenatato de vilanterol após inalação é principalmente devida à absorção de parte da dose inalada entregue ao pulmão.

Distribuição

Após administração intravenosa, tanto o furoato de fluticasona quanto o trifenatato de vilanterol são amplamente distribuídos com volumes médios de distribuição no estado estacionário de 661 L e 165 L, respectivamente.

Tanto o furoato de fluticasona quanto o trifenatato de vilanterol têm pequena associação com os glóbulos vermelhos. A ligação às proteínas plasmáticas *in vitro* no plasma humano do furoato de fluticasona e do trifenatato de vilanterol foi elevada, em média > 99,6% e 93,9%, respectivamente. Não houve nenhuma diminuição no grau de ligação às proteínas plasmáticas *in vitro* nos indivíduos com comprometimento renal ou hepático.

O furoato de fluticasona e o trifenatato de vilanterol são substratos para a glicoproteína-P (P-gp); entretanto, a administração concomitante de furoato de fluticasona/trifenatato de vilanterol com inibidores da P-gp é considerada com pouca probabilidade de alterar a exposição sistêmica ao furoato de fluticasona ou ao trifenatato de vilanterol, uma vez que eles têm moléculas bem absorvidas.

Metabolismo

Com base em dados *in vitro*, as principais rotas do metabolismo tanto do furoato de fluticasona quanto do trifenatato de vilanterol em humanos são obtidas principalmente pela CYP3A4.

O furoato de fluticasona é metabolizado principalmente por hidrólise do grupo de metabólitos S-fluorometil carbotioato com atividade corticosteroide significativamente reduzida. O trifenatato de vilanterol é metabolizado principalmente por O-dealquilação para uma faixa de metabólitos com atividade agonista β_1 e β_2 significativamente reduzida.

Eliminação

Após administração oral, o furoato de fluticasona foi eliminado nos seres humanos principalmente pelo metabolismo, com metabólitos sendo excretados quase exclusivamente nas fezes, com < 1% da dose radioativa recuperada sendo eliminada na urina.

Após administração oral, o trifenatato de vilanterol foi eliminado nos seres humanos principalmente pelo metabolismo, seguido de excreção de metabólitos na urina e fezes de aproximadamente 70% e 30% da dose radioativa respectivamente. A meia vida de eliminação no plasma do trifenatato de vilanterol após inalação da combinação furoato de fluticasona/trifenatato de vilanterol foi em média de 2,5 horas. A meia-vida eficaz para

a acumulação de vilanterol, conforme administração por inalação de doses repetidas de vilanterol 25 mcg é de 16 horas em indivíduos com asma e 21,3 horas em indivíduos com DPOC.

Crianças

Em adolescentes (12 anos ou mais), não há nenhuma modificação de dose recomendada.

Não foi estudada a farmacocinética do furoato de fluticasona/trifenatato de vilanterol em pacientes com menos de 12 anos de idade. A segurança e a eficácia do furoato de fluticasona/trifenatato de vilanterol em crianças com menos de 12 anos ainda não foram estabelecidas

Idosos (a partir de 65 anos)

Os efeitos da idade sobre a farmacocinética do furoato de fluticasona e trifenatato de vilanterol foram determinados em estudos de fase III em DPOC e asma. Não houve nenhuma evidência de que a idade (12 a 84 anos) afete a farmacocinética do furoato de fluticasona e trifenatato de vilanterol em indivíduos com asma.

Não houve nenhuma evidência de que a idade afete a farmacocinética do furoato de fluticasona em indivíduos com DPOC, sendo que houve um aumento (37%) na $ASC_{(0-24)}$ do trifenatato de vilanterol na faixa de idade observada de 41 a 84 anos. Para um indivíduo idoso (84 anos) com baixo peso corporal (35 kg), a $ASC_{(0-24)}$ do trifenatato de vilanterol é prevista ser 35% maior do que a estimativa da população (indivíduo com DPOC com idade de 60 anos e peso corporal de 70 kg), enquanto o $C_{máx}$ ficou inalterado. Estas diferenças não devem apresentar relevância clínica.

Em indivíduos com asma e indivíduos com DPOC não houve modificações recomendadas das dose.

Comprometimento renal

Um estudo de farmacologia clínica do furoato de fluticasona/trifenatato de vilanterol mostrou que uma disfunção renal grave (eliminação da creatinina < 30 mL/min) não resultou em exposição significativamente maior ao furoato de fluticasona ou ao trifenatato de vilanterol, ou efeitos sistêmicos mais marcados de corticoides ou de beta₂-agonistas em comparação com indivíduos saudáveis.

Nenhum ajuste de dosagem é necessário para pacientes com comprometimento renal.

Os efeitos da hemodiálise não foram estudados.

Comprometimento Hepático

Após administração continuada do furoato de fluticasona/ trifenatato de vilanterol por 7 dias, houve um aumento na exposição sistêmica do furoato de fluticasona (até três vezes, medida pela $ASC_{(0-24)}$) em indivíduos com insuficiência hepática (Child-Pugh A, B ou C) em comparação com indivíduos saudáveis. O aumento da exposição sistêmica do FF (furoato de fluticasona / trifenatato de vilanterol 200/25 mcg) em indivíduos com insuficiência hepática moderada (Child-Pugh B) foi associado com uma redução média de 34% no cortisol sérico em comparação com indivíduos saudáveis. A exposição sistêmica do furoato de fluticasona com dose normalizada foi semelhante em indivíduos com insuficiência hepática moderada e grave (Child-Pugh B ou C).

Após administração contínua de furoato de fluticasona/ trifenatato de vilanterol por 7 dias, não houve nenhum aumento significativo na exposição sistêmica ao trifenatato de vilanterol ($C_{máx}$ e ASC) em indivíduos com insuficiência hepática leve, moderada ou grave (Child-Pugh A, B ou C).

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

Outras populações

Em indivíduos com asma ou DPOC, as estimativas de $ASC_{(0-24)}$ de furoato de fluticasona para indivíduos do Leste Asiático, Japão e Sudeste Asiático (12-13% de indivíduos) foram em média de 33% a 53% superiores em comparação com outros grupos raciais. No entanto, não havia nenhuma evidência para a maior exposição sistêmica nessas populações a ser associada com maior efeito sobre a excreção de cortisol urinário de 24 horas. Em média, o $C_{máx}$ do trifenatato de vilanterol é estimado entre 220 e 287% superior e a $ASC_{(0-24)}$ comparáveis para os indivíduos de herança asiática em comparação com indivíduos de outros grupos raciais. No entanto, não houve nenhuma evidência de que este $C_{máx}$ superior do trifenatato de vilanterol tenha resultado em efeitos clinicamente significativos na frequência cardíaca.

Em indivíduos com DPOC ASC₍₀₋₂₄₎ estimada de fluticasona para indivíduos do Oeste asiático, Japoneses e Sudoeste asiático (12-13% dos indivíduos) houve uma média de 23% a 30% maior comparada com indivíduos caucasianos. No entanto, não houve evidência de uma maior exposição sistêmica nesta população estando associada com um maior efeito em 24 horas na excreção urinária de cortisol. Não houve efeito de raça sobre as estimativas de parâmetros farmacocinéticos do trifenatato de vilanterol em indivíduos com DPOC.

Sexo, peso e IMC

Não houve nenhuma evidência quanto a sexo, peso ou IMC para influenciar a farmacocinética do furoato de fluticasona com base em uma análise farmacocinética populacional de dados de fase III em 1.213 indivíduos com asma (712 mulheres) e 1.225 indivíduos com DPOC (392 mulheres).

Não houve nenhuma evidência quanto a sexo, peso ou IMC para influenciar a farmacocinética do trifenatato de vilanterol com base em uma análise farmacocinética populacional em 856 indivíduos com asma (500 mulheres) e 1.091 indivíduos com DPOC (340 mulheres).

Nenhum ajuste de dose é necessário com base em sexo, peso ou índice de massa corporal (IMC).

Dados de segurança pré-clínica

Efeitos farmacológicos e toxicológicos observados com furoato de fluticasona ou vilanterol em estudos não clínicos foram aqueles tipicamente associados com glicocorticoides ou beta₂ agonistas. A administração de furoato de fluticasona combinada com vilanterol não resultou em nenhuma nova toxicidade significativa.

Carcinogênese/mutagênese

O furoato de fluticasona não foi genotóxico em uma bateria de estudos padrões e não foi carcinogênica em estudos de inalação vitalício de ratos ou camundongos em exposições semelhantes às doses máximas recomendadas em humanos, baseado em ASC.

Estudos de toxicidade genética indicam que vilanterol não representa um perigo genotóxico para humanos. Consistente com achados para outros beta₂-agonistas, estudos de inalação vitalício com vilanterol causaram efeitos proliferativos no trato reprodutivo de fêmeas de rato e camundongo e na glândula pituitária de ratos. Não houve um aumento na incidência tumoral em ratos ou camundongos em exposições de 2 a 30 vezes, respectivamente, às doses máximas recomendadas em humanos, baseado em ASC.

Toxicologia Reprodutiva

Efeitos observados após a administração por inalação de furoato de fluticasona em combinação com vilanterol em ratos foi semelhante às aquelas observadas com furoato de fluticasona isolado.

O furoato de fluticasona não foi teratogênico em ratos ou coelhos, mas atrasou o desenvolvimento de ratos e causou aborto em coelhos em doses matematicamente tóxicas. Não houve efeitos no desenvolvimento de ratos em exposições aproximadamente 3 vezes maiores do que as doses máximas recomendadas em humanos, baseado em ASC.

O vilanterol não foi teratogênico em ratos. Em estudos de inalação em ratos, vilanterol causou efeitos semelhantes aos vistos com outros beta₂-agonistas (fenda palatina, pálpebras abertas, fusão do esterno e mal rotação/flexão dos membros). Quando administrado via subcutânea, não existem efeitos na exposição 84 vezes maiores do que aqueles da dose máxima recomendada em humanos, baseado em AUC.

Nem furoato de fluticasona ou vilanterol não apresentaram efeitos adversos na fertilidade ou desenvolvimento em ratos pré- e pós-natal.

4. CONTRAINDICAÇÕES

Relvar® Ellipta® é contraindicado em pacientes com alergia grave à proteína do leite ou que tenham demonstrado hipersensibilidade ao furoato de fluticasona, trifenatato de vilanterol ou qualquer excipiente.

5. ADVERTÊNCIAS E PRECAUÇÕES

Deterioração da doença

Relvar® Ellipta® não deve ser usado para tratar sintomas de asma aguda ou uma exacerbação aguda de DPOC, para as quais é necessário um broncodilatador de ação rápida. Aumentar o uso de broncodilatadores

de ação rápida para aliviar sintomas indica deterioração do controle e os pacientes devem ser examinados por um médico.

Pacientes não devem interromper a terapia com o **Relvar® Ellipta®** em asma ou DPOC, sem supervisão de um médico uma vez que os sintomas podem reaparecer após a interrupção.

Eventos adversos relacionados à asma e exacerbações podem ocorrer durante o tratamento com o **Relvar® Ellipta®**. Os pacientes devem ser orientados a continuar o tratamento, mas devem procurar um médico se os sintomas de asma permanecerem não controlados ou piorarem após o início do tratamento com **Relvar® Ellipta®**.

Broncoespasmo paradoxal

Pode ocorrer broncoespasmo paradoxal, com aumento imediato no chiado após a dose. Este sintoma deve ser tratado imediatamente com a inalação de um broncodilatador de ação rápida. **Relvar® Ellipta®** deve ser interrompido imediatamente, o paciente avaliado e aplicado tratamento alternativo se necessário.

Efeitos cardiovasculares

Efeitos cardiovasculares, tais como arritmias cardíacas, por exemplo, taquicardia supraventricular e extrassístoles podem ser desencadeados com medicamentos simpatomiméticos, como o **Relvar® Ellipta®**. Portanto, o **Relvar® Ellipta®** deve ser usado com cautela em pacientes com doença cardiovascular grave.

Pacientes com comprometimento hepático

Para pacientes com insuficiência hepática moderada a grave, a dose 100/25 mcg deve ser utilizada e os pacientes devem ser monitorizados quando a reações adversas sistêmicas relacionadas com corticosteroides.

Efeitos sistêmicos

Efeitos sistêmicos podem ocorrer com quaisquer corticosteroides inalatório, particularmente em altas doses prescritas por longos períodos. Os efeitos são menos prováveis de ocorrer do que no caso de corticoides orais. Possíveis efeitos sistêmicos incluem a Síndrome de Cushing, supressão do eixo HPA, diminuição da densidade mineral óssea, retardo de crescimento em crianças e adolescentes, catarata e glaucoma e mais raramente uma série de efeitos psicológicos ou comportamentais, incluindo hiperatividade psicomotora, distúrbios do sono, ansiedade, depressão ou agressividade (principalmente em crianças).

Relvar® Ellipta® deve ser administrado com cautela em pacientes com tuberculose pulmonar ou em pacientes com infecções crônicas ou não tratadas.

Hiperglicemia

Houve relatos de aumentos dos níveis de glicose no sangue em pacientes diabéticos e isso deve ser considerado quando se prescrever aos pacientes com histórico de diabetes mellitus.

Pneumonia em Pacientes com DPOC

Observou-se aumento de pneumonia em pacientes com DPOC recebendo **Relvar® Ellipta®**. Também houve aumento da incidência de pneumonia resultando em hospitalização. Em alguns casos esses eventos de pneumonia foram fatais (ver Resultados de Eficácia e Reações Adversas). Os médicos devem permanecer vigilantes para o possível desenvolvimento de pneumonia em pacientes com DPOC, pois as características clínicas de tais infecções se sobrepõem aos sintomas de exacerbações da DPOC. Fatores de risco para pneumonia em pacientes com DPOC recebendo **Relvar® Ellipta®** incluem tabagismo, pacientes com histórico de pneumonia anterior, pacientes com IMC < 25 kg/m² e pacientes com VEF1 < 50% do previsto (volume expiratório forçado). Estes fatores devem ser considerados quando furoato de fluticasona/ trifenantato de vilanterol é prescrito e o tratamento deve ser reavaliado se ocorrer pneumonia.

Relvar® Ellipta® 200/25 mcg não é indicado para pacientes com DPOC. Não há nenhum benefício adicional da dose de 200/25 mcg em comparação com a dose de 100/25 mcg e existe um potencial aumento de risco de reações adversas relacionadas com corticosteroides sistêmicos.

A incidência de pneumonia em pacientes com asma foi comum na maior dose. Os pacientes com asma utilizando furoato de fluticasona/ trifenantato de vilanterol 200/25 mcg podem apresentar um risco maior de pneumonia em comparação com os que recebem furoato de fluticasona/ trifenantato de vilanterol 100/25 ou placebo. Nenhum fator de risco foi identificado.

Excipientes

Pacientes com problemas hereditários raros de intolerância à galactose, deficiência de lactase ou má absorção de glicose-galactose não devem tomar este medicamento.

Efeitos sobre a Capacidade de Dirigir e Usar Máquinas

O furoato de fluticasona ou vilanterol não tem ou tem influência insignificante sobre a capacidade de dirigir e utilizar máquinas.

Fertilidade

Não há dados de fertilidade em humanos. Estudos em animais não indicaram efeito do trifenatato de vilanterol ou do furoato de fluticasona sobre a fertilidade.

Amamentação

Há informações limitadas sobre a excreção de furoato de fluticasona ou trifenatato de vilanterol e/ou seus metabólitos no leite humano. Entretanto, outros corticosteroides e beta₂-agonistas são detectados no leite humano. Um risco para recém-nascidos em aleitamento não pode ser excluído.

Deve-se tomar uma decisão quanto a descontinuar a amamentação ou descontinuar a terapia com **Relvar® Ellipta®**, considerando o benefício da amamentação para a criança e o benefício do tratamento para a mulher.

Gravidez

Estudos em animais demonstraram toxicidade reprodutiva em exposições que não são clinicamente significativas. Não existem ou existem dados limitados sobre a utilização de **Relvar® Ellipta®** em mulheres grávidas.

A administração de furoato de fluticasona/ trifenatato de vilanterol para mulheres grávidas deve ser considerada apenas se o benefício esperado para a mãe for maior do que qualquer possível risco 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.

Este medicamento contém LACTOSE.

6. INTERAÇÕES MEDICAMENTOSAS

Interações medicamentosas clinicamente significativas, causadas por furoato de fluticasona ou trifenatato de vilanterol em doses clínicas, são consideradas improváveis devido às baixas concentrações plasmáticas atingidas após a inalação.

Interação com betabloqueadores

Os bloqueadores beta-adrenérgicos podem enfraquecer ou antagonizar o efeito dos agonistas beta₂-adrenérgicos. O uso simultâneo de betabloqueadores não-seletivos e seletivos deve ser evitado, a menos que haja real necessidade para a sua utilização.

Interação com inibidores CYP3A4

O furoato de fluticasona e o trifenatato de vilanterol são rapidamente eliminados por metabolismo extenso de primeira passagem, obtido pela enzima hepática CYP3A4.

Deve-se tomar cuidado quando coadministrar com fortes inibidores CYP3A4 (por exemplo, cetoconazol, ritonavir), pois há a possibilidade de aumento da exposição sistêmica tanto ao furoato de fluticasona quanto ao vilanterol, e seu uso concomitante deve ser evitado. Um estudo de interação medicamentosa com repetição de dose CYP3A4 foi realizado em indivíduos saudáveis, com a combinação de furoato de fluticasona/vilanterol (200/25) e cetoconazol (400 mg), um forte inibidor da CYP3A4. A coadministração aumentou a ASC média (0-24) e C_{máx} 36% e 33%, respectivamente. O aumento na exposição ao furoato de fluticasona foi associado a uma redução de 27% na concentração média ponderada de cortisol no soro de 0-24h. A coadministração aumentou a ASC₍₀₋₄₎ média e o C_{máx} do trifenatato de vilanterol 65% e 22%, respectivamente. O aumento da exposição ao trifenatato de vilanterol não foi associado com um aumento nos

efeitos sistêmicos relacionados à beta-agonistas na frequência cardíaca, potássio no sangue ou intervalo QTcF.

Interação com inibidores da glicoproteína P

O furoato de fluticasona e o trifenatato de vilanterol são substratos da glicoproteína-P (P-gp). Um estudo de farmacologia clínica em indivíduos saudáveis com trifenatato de vilanterol coadministrado com forte P-gp e verapamil inibidor moderado da CYP3A4 não indicou qualquer efeito significativo sobre a farmacocinética do vilanterol. Estudos de farmacologia clínica com um inibidor específico da P-gp e furoato de fluticasona não foram realizados.

Medicamentos simpatomiméticos

A administração concomitante de outros medicamentos simpaticomiméticos (isoladamente ou como parte da terapia de associação) pode potencializar as reações adversas do furoato de fluticasona/vilanterol. **Relvar® Ellipta®** não deve ser usado em associação com outros beta₂-adrenérgicos de longa ação.

População pediátrica

Estudos de interação foram realizados apenas em adultos.

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.

Após aberto, válido por 1 mês.

Número de lote e datas de fabricação e validade: vide embalagem.

Não use medicamento com o prazo de validade vencido. Guarde-o em sua embalagem original.

Aspectos físicos / Características organolépticas

O inalador plástico **Ellipta®** consiste de um dispositivo cinza claro, com tampa azul e contador de dose, embalado em uma bandeja contendo dessecante. A bandeja é vedada com uma tampa laminada destacável.

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

Todo medicamento deve ser mantido fora do alcance das crianças.

Antes de usar, observe o aspecto do medicamento.

8. POSOLOGIA E MODO DE USAR

Posologia

Relvar® Ellipta® é indicado apenas para inalação.

Relvar® Ellipta® deve ser administrado no mesmo horário do dia, todos os dias.

A decisão final sobre a dose pela manhã ou à noite, deve ser deixada a critério médico.

Se uma dose for esquecida, a próxima dose deve ser administrada no horário normal no dia seguinte.

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

ASMA

Adulto e adolescentes com 12 anos de idade ou mais:

A dose recomendada de **Relvar® Ellipta®** é:

- uma inalação de **Relvar® Ellipta®** 100/25 mcg uma vez ao dia; ou
- uma inalação de **Relvar® Ellipta®** 200/25 mcg uma vez ao dia.

Pacientes geralmente apresentaram uma melhora na função pulmonar dentro de 15 minutos da inalação de **Relvar® Ellipta®**. No entanto, o paciente deve ser informado que o uso diário é necessário para manter o controle dos sintomas da asma e que o uso deve ser contínuo mesmo quando estiver assintomático.

Se os sintomas aumentarem no período entre as doses, um beta₂ agonista de curta ação deve ser administrado imediatamente para alívio.

Uma dose inicial de **Relvar® Ellipta®** 100/25 mcg deve ser considerada para adultos e adolescentes de 12 anos ou mais que necessitam de uma dose baixa a média de corticosteroide inalado em combinação com um beta₂ agonista de longa ação. Se os pacientes não estiverem adequadamente controlados com **Relvar® Ellipta®** 100/25 mcg, deve-se considerar um aumento da dose para 200/25 mcg, que pode fornecer uma melhora adicional no controle da asma.

Pacientes devem ser regularmente avaliados por um profissional da saúde de forma que a concentração de furoato de fluticasona/trifenatato de vilanterol que eles estejam recebendo permaneça ideal e seja alterada apenas sob orientação médica. A dose deve ser ajustada para a menor dose na qual o controle efetivo dos sintomas é mantido.

Relvar® Ellipta® 200/25 mcg deve ser considerado para adultos e adolescentes de 12 anos ou mais que necessitam de dose elevada de corticosteroides inalatório em combinação com um beta₂ agonista de longa ação.

A dose máxima recomendada é 200/25 mcg de **Relvar® Ellipta®** uma vez ao dia.

Pacientes com asma devem receber a concentração apropriada de furoato de fluticasona de acordo com a gravidade da sua doença. Prescritores devem estar cientes que em pacientes com asma, 100 mcg de furoato de fluticasona administrada uma vez ao dia é aproximadamente equivalente à 250 mcg de propionato de fluticasona administrado duas vezes ao dia, enquanto 200 mcg de furoato de fluticasona é aproximadamente equivalente à 500 mcg de propionato de fluticasona administrado duas vezes ao dia.

Crianças menores de 12 anos:

A segurança e eficácia de **Relvar® Ellipta®** em crianças menores de 12 anos de idade não foi estabelecida. Nenhum dado está disponível.

DPOC

Adultos acima de 18 anos

A dose recomendada de **Relvar® Ellipta®** é:

- uma inalação de **Relvar® Ellipta®** 100/25 mcg uma vez ao dia.

Relvar® Ellipta® 200/25 mcg não é indicado para pacientes com DPOC. Não há benefício adicional na concentração de 200/25 mcg quando comparada com a de 100/25 mcg e existe um risco potencial aumentado de pneumonia e reações adversas sistêmicas relacionadas ao uso de corticosteroide.

Pacientes normalmente apresentaram uma melhora na função pulmonar dentro de 16-17 minutos de inalação de **Relvar® Ellipta®**.

Crianças

Não há relevância para o uso de **Relvar® Ellipta®** na população pediátrica dada a indicação para DPOC.

ASMA e DPOC

- **Idosos**

Nenhum ajuste de dose é necessário em pacientes com mais de 65 anos (ver Farmacocinética).

- **Comprometimento renal**

Nenhum ajuste de dose é necessário para pacientes com comprometimento renal (ver Farmacocinética).

- **Comprometimento hepático**

Estudos em pacientes com insuficiência hepática leve, moderada e grave apresentou um aumento na exposição sistêmica ao furoato de fluticasona ($C_{\text{máx}}$ e ASC) (ver Farmacocinética).

Deve-se tomar cuidado quanto à dosagem para pacientes com insuficiência hepática, pois eles podem ter mais risco de reações adversas sistêmicas associadas com corticosteroides.

Para pacientes com insuficiência hepática moderada e grave a dose máxima é a de 100/25 mcg.

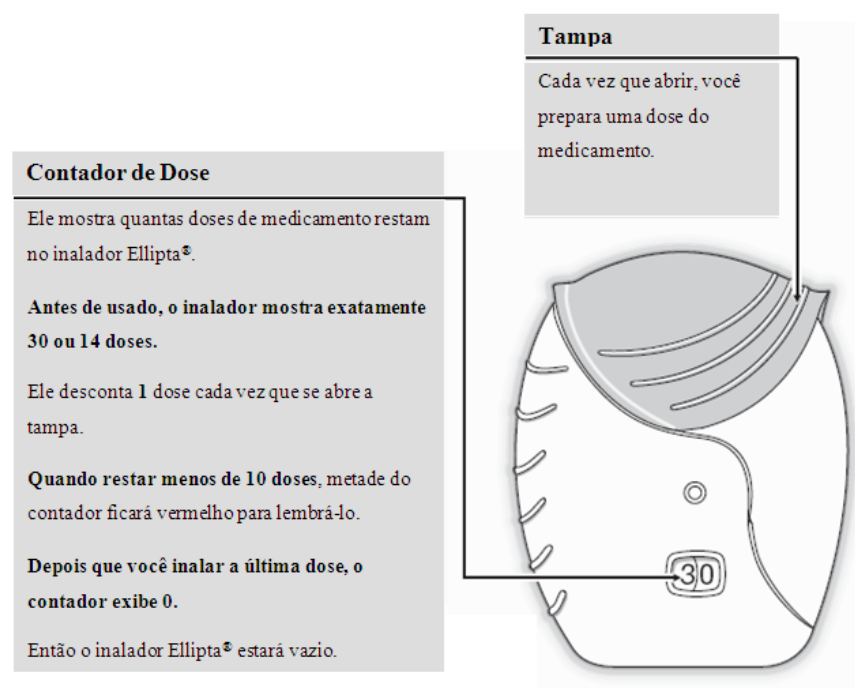
Modo de uso:

O inalador Ellipta® é fornecido em uma bandeja com tampa laminada contendo dessecante. A bandeja protege contra a umidade e só deve ser aberta quando estiver pronto para usá-lo pela primeira vez. Uma vez aberta, o dessecante deve ser descartado.

O inalador Ellipta® está pronto para o uso, portanto quando utilizar pela primeira vez, o paciente não precisa verificar se está funcionando corretamente e não precisa prepará-lo para o uso de forma especial.

O dispositivo Ellipta® pode conter 30 ou 14 doses.

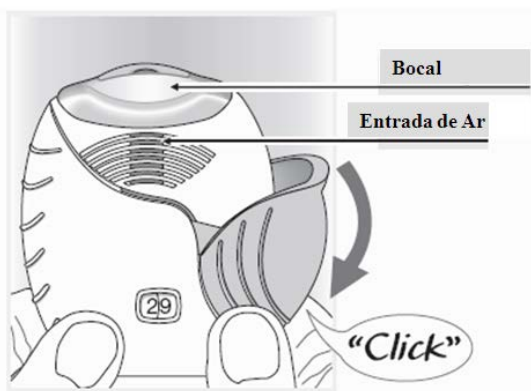
A tampa do inalador Ellipta® só deve ser aberta quando estiver pronto para administrar a dose. Se a tampa do inalador Ellipta® for aberta sem inalar o medicamento, uma dose será perdida. A dose será mantida com segurança no inalador, mas não ficará mais disponível. O dispositivo Ellipta® não permite administrar uma dose extra do medicamento acidentalmente ou uma dose dupla em uma inalação.



Preparar uma dose

1. Quando o inalador **Ellipta®** for retirado da caixa, ele estará na posição fechado.
2. A tampa somente deve ser aberta quando estiver pronto para inalar a dose. Não agite o inalador **Ellipta®**.
3. Deslize a tampa para baixo até ouvir um clique.
4. O medicamento está pronto para ser inalado e o contador de dose contará um número a menos para confirmar.

Se o contador de dose não avançar a contagem ao se ouvir o clique, o inalador **Ellipta®** não irá liberar o medicamento.



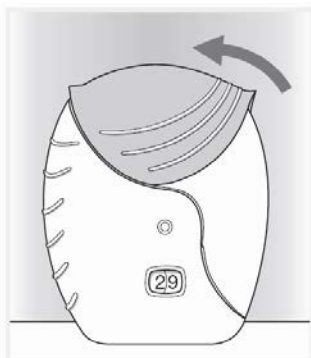
Inalar o medicamento

5. O paciente deve se sentar ou permanecer em uma posição confortável.
 6. Segurando o inalador **Ellipta®** longe da boca, ele deve expirar o mais forte possível confortavelmente e não expirar sobre o inalador.
 7. O paciente deve colocar o bocal entre os lábios e fechar os lábios firmemente ao redor dele.
 8. Cuidado deve ser tomado para não bloquear a entrada de ar com os dedos.
- O paciente deve inspirar longa, constante e profundamente e segure a inspiração por pelo menos 3-4 segundos, retirar o inalador da boca e expirar lenta e cuidadosamente.



Os lábios se adaptam ao contorno do bocal para inalação.
A entrada de ar não deve ser bloqueada com os dedos.

- O paciente poderá não sentir o gosto ou perceber o uso do medicamento, mesmo quando usar o inalador **Ellipta®** corretamente.
 - Feche o inalador **Ellipta®** e enxague a boca.
9. Se o paciente quiser limpar o bocal, ele precisa utilizar um pano seco antes de fechar a tampa.
10. Deslize a tampa para cima até fechar o bocal.
11. O paciente deve enxaguar a boca com água sem engolir, depois de usar o inalador **Ellipta®**. Isto vai fazer com que o paciente esteja menos propenso a desenvolver candidíase oral como efeito colateral.



9. REAÇÕES ADVERSAS

Dados de estudos clínicos

Foram utilizados dados de extensos estudos clínicos sobre asma ou DPOC para determinar a frequência das reações adversas associadas ao **Relvar® Ellipta®**. No programa de desenvolvimento clínico de asma, ao todo 7.034 pacientes foram incluídos em uma avaliação integrada de reações adversas. No programa de desenvolvimento clínico de DPOC, ao todo 6.237 pacientes foram incluídos em uma avaliação integrada de reações adversas.

Os efeitos adversos mais comuns foram cefaléia e nasofaringite. O perfil de segurança foi semelhante em pacientes com asma e DPOC, excetuando-se por pneumonia e fraturas. Durante os estudos clínicos, pneumonia e fraturas foram mais frequentemente observadas em pacientes com DPOC.

Reações muito comuns (>1/10): nasofaringite, cefaleia.

Reações comuns (>1/100 e <1/10): pneumonia*, infecção do trato respiratório superior, bronquite, gripe, candidíase oral e de garganta, dor orofaríngea, sinusite, faringite, rinite, tosse, disfonia, dor abdominal, artralgia, dor nas costas, fraturas**, febre.

Reações incomuns (> 1/1.000 e < 1/100): extrassístoles

Descrição das reações adversas selecionadas

*Pneumonia

Em uma análise integrada dos dois estudos replicados de um ano em pacientes com DPOC com exacerbação no ano anterior (n = 3255), o número de eventos de pneumonia por 1000 pacientes/ano foi de 97,9 para FF/VI 200/25 mcg, 85,7 para FF/VI 100/25 mcg e 42,3 para VI 25 mcg. Para pneumonia grave o número correspondente de eventos por 1000 pacientes/ano foram 33,6 ; 35,5 e 7,6, respectivamente, enquanto que para pneumonia grave os eventos correspondentes por 1000 pacientes/ano foi de 35,1 para FF/VI 200/25 mcg, 42,9 para FF/VI 100/25 mcg e 12,1 para VI 25 mcg. Finalmente, os casos de exposição ajustada de pneumonia fatal foi de 8,8 para FF/VI 200/25 mcg versus 1,5 para FF/VI 100/25 mcg e 0 para VI 25 mcg. Em uma análise integrada de 11 estudos em pacientes com asma (7034), a incidência de pneumonia por 1000 pacientes/ano foi de 18,4 para FF/VI 200/25 mcg contra 9,6 para FF/VI 100/25 mcg e 8,0 no grupo placebo.

****Fraturas**

Em dois estudos de 12 meses, em um total de 3.255 pacientes com DPOC, a incidência de fraturas ósseas em geral foi baixa em todos os grupos de tratamento, com maior incidência em todos os grupos do **Relvar® Ellipta®** (2%) comparado com o grupo trifenatato de vilanterol 25 mcg (< 1%). Embora houvesse mais fraturas nos grupos **Relvar® Ellipta®** em comparação com o grupo trifenatato de vilanterol 25 mcg, fraturas associadas geralmente com o uso de corticosteroides (por exemplo: compressão medular/fratura coluna, quadril e acetabular) ocorreram em < 1% dos grupos tratados com **Relvar® Ellipta®** e trifenatato de vilanterol. Em uma análise integrada de 11 estudos sobre asma (7.034 pacientes), a incidência de fraturas foi < 1% e geralmente associada com trauma.

Dados pós-comercialização

Reações raras (> 1/10.000 e < 1/1000): reações de hipersensibilidade, incluindo anafilaxia, angioedema, *rash* e urticária; palpitações e taquicardia; ansiedade, tremor.

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

10 . SUPERDOSE

Sinais e sintomas:

Uma superdosagem de **Relvar® Ellipta®** pode produzir sinais e sintomas devido às ações dos componentes individuais, incluindo as observadas com superdosagem de outros beta₂-agonistas e consistentes com os conhecidos efeitos de classe de corticosteroides inalados (consulte Advertências e Precauções).

Tratamento:

Não há tratamento específico para superdosagem com o **Relvar® Ellipta®**. No caso de superdosagem, o paciente deve receber tratamento auxiliar com monitoramento adequado, se necessário.

O uso de betabloqueadores cardioseletivos só deve ser considerado para efeitos de forte superdosagem de trifenatato de vilanterol que sejam clinicamente preocupantes e que não respondam às medidas de apoio. Os medicamentos betabloqueadores cardioseletivos devem ser usados com cautela em pacientes com histórico de broncoespasmo.

Um tratamento adicional deve ser clinicamente indicado ou conforme recomendado pelo centro nacional de intoxicação, onde disponível.

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

III - DIZERES LEGAIS

MS: 1.0107.0299

Farm. Resp.: Edinilson da Silva Oliveira

CRF-RJ Nº 18875

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

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



SAC
Serviço de Atendimento ao Consumidor GSK
0800 701 22 33

CNPJ: 33.247.743/0001-10

VENDA SOB PRESCRIÇÃO MÉDICA.

Relvar_poinalação_EU_GDS06_L0527



Histórico de Alteração de Bula

Dados da Submissão Eletrônica			Dados da petição/notificação que altera a bula				Dados das alterações de bulas		
Data do Expediente	Nº Expediente	Assunto	Data do Expediente	Nº Expediente	Assunto	Data da Aprovação	Itens de bula	Versões VP/VPS	Apresentações Relacionadas
25/09/2014	0802147/14-3	10458 – MEDICAMENTO NOVO – Inclusão Inicial de Texto de Bula – RDC 60/12	28/12/2012	1044411/13-4	1458 – MEDICAMENTO NOVO – Registro de Medicamento Novo	17/02/2014	<u>Registro de Medicamento Novo</u>	VP e VPS	100 mcg + 25 mcg pó inal or ct str x 14 doses + band 100 mcg + 25 mcg pó inal or ct str x 30 doses + band 200 mcg + 25 mcg pó inal or ct str x 14 doses + band 200 mcg + 25 mcg pó inal or ct str x 30 doses + band
15/10/2014	0932894/14-7	10451 - MEDICAMENTO NOVO – Notificação de Alteração de Texto de Bula – RDC 60/12	15/10/2014	0932894/14-7	10451 - MEDICAMENTO NOVO – Notificação de Alteração de Texto de Bula – RDC 60/12	17/02/2014	VPS Identificação do medicamento reações adversas VP Identificação do medicamento Quais os males que este medicamento pode me causar?	VP e VPS	100 mcg + 25 mcg pó inal or ct str x 14 doses + band 100 mcg + 25 mcg pó inal or ct str x 30 doses + band 200 mcg + 25 mcg pó inal or ct str x 14 doses + band 200 mcg + 25 mcg pó inal or ct str x 30 doses + band
02/12/2014	1078695/14-3	10451 - MEDICAMENTO NOVO – Notificação de Alteração de Texto de Bula – RDC 60/12	02/12/2014	1078695/14-3	10451 - MEDICAMENTO NOVO – Notificação de Alteração de Texto de Bula – RDC 60/12	02/12/2014	VPS Identificação do medicamento Posologia e modo de usar Reações adversas VP Como devo usar este medicamento? Quais os males que este medicamento pode me causar?	VP e VPS	100 mcg + 25 mcg pó inal or ct str x 14 doses + band 100 mcg + 25 mcg pó inal or ct str x 30 doses + band 200 mcg + 25 mcg pó inal or ct str x 14 doses + band 200 mcg + 25 mcg pó inal or ct str x 30 doses + band
25/03/2015	Não se aplica	10451 - MEDICAMENTO NOVO – Notificação de Alteração de Texto de Bula – RDC 60/12	25/03/2015	Não se aplica	10451 - MEDICAMENTO NOVO – Notificação de Alteração de Texto de Bula – RDC 60/12	25/03/2015	VPS Reações adversas VP Quais os males que este medicamento pode me causar?	VP e VPS	100 mcg + 25 mcg pó inal or ct str x 14 doses + band 100 mcg + 25 mcg pó inal or ct str x 30 doses + band 200 mcg + 25 mcg pó inal or ct str x 14 doses + band 200 mcg + 25 mcg pó inal or ct str x 30 doses + band