



Ministerio de Salud
Secretaría de Políticas,
Regulación e Institutos
A.N.M.A.T.

"2017 - AÑO DE LAS ENERGÍAS RENOVABLES"

DISPOSICIÓN N° 0 77 7

BUENOS AIRES, 20 ENE. 2017

VISTO el Expediente N° 1-0047-0000-015180-16-9 del Registro de la Administración Nacional de Medicamentos, Alimentos y Tecnología Médica; y

CONSIDERANDO:

Que por las presentes actuaciones la firma GLAXOSMITHKLINE S.A., solicita la aprobación de nuevos proyectos de prospectos e información para el paciente para la Especialidad Medicinal denominada ANORO ELLIPTA / UMECLIDINIO - VILANTEROL, Forma farmacéutica y concentración: POLVO PARA INHALAR, UMECLIDINO 55 mcg - VILANTEROL 22 mcg; aprobada por Certificado N° 57.800.

Que los proyectos presentados se encuadran dentro de los alcances de las normativas vigentes, Ley de Medicamentos 16.463, Decreto 150/92 y la Disposición N°: 5904/96 y Circular N° 4/13.

Que por Disposición A.N.M.A.T. N° 680/13 se adoptó el SISTEMA DE GESTION ELECTRONICA CON FIRMA DIGITAL para el trámite de SOLICITUD DE INSCRIPCION EN EL REGISTRO DE ESPECIALIDADES MEDICINALES (REM) encuadrada en el Artículo 3° del

Ca



Ministerio de Salud
Secretaría de Políticas,
Regulación e Institutos
A.N.M.A.T.

DISPOSICIÓN N°

0777

Decreto N° 150/92 (t.o. 1993) para ingredientes activos (IFA) de origen sintético y semisintético, otorgándose certificados firmados digitalmente.

Que la Dirección de Evaluación y Registro de Medicamentos ha tomado la intervención de su competencia.

Que se actúa en virtud de las facultades conferidas por el Decreto N° 1490/92 y Decreto N° 101 de fecha 16 de Diciembre de 2015.

Por ello:

EL ADMINISTRADOR NACIONAL DE LA ADMINISTRACIÓN NACIONAL DE
MEDICAMENTOS, ALIMENTOS Y TECNOLOGÍA MÉDICA

DISPONE:

ARTICULO 1º. - Autorízase a la firma GLAXOSMITHKLINE S.A., propietaria de la Especialidad Medicinal denominada ANORO ELLIPTA / UMECLIDINIO - VILANTEROL, Forma farmacéutica y concentración: POLVO PARA INHALAR, UMECLIDINO 55 mcg - VILANTEROL 22 mcg; los nuevos proyectos de prospectos e información para el paciente que constan de fojas 137 a 149, 158 a 170 y 179 a 191, para los prospectos y de fojas 150 a 157, 171 a 178 y 192 a 199, para la información para el paciente, desglosando de fojas 137 a 149 y 150 a 157.

Cg
N



Ministerio de Salud
Secretaría de Políticas,
Regulación e Institutos
A.N.M.A.T.

2017 - AÑO DE LAS ENERGÍAS RENOVABLES

DISPOSICIÓN N° 0777

ARTICULO 2º. - Extiéndase por la Dirección de Gestión de Información Técnica, el Certificado actualizado N° 57.800, consignando lo autorizado por el artículo precedente, cancelándose la versión anterior.

ARTICULO 3º. - Regístrese; por el Departamento de Mesa de Entradas notifíquese al interesado, haciéndole entrega de copia autenticada de la presente Disposición. Gírese a la Dirección de Gestión de Información Técnica a sus efectos. Cumplido, archívese.

EXPEDIENTE N° 1-0047-0000-015180-16-9

DISPOSICIÓN N° 0777

Jfs

DR. ROBERTO LEDESMA
Subadministrador Nacional
A.N.M.A.T.

G
✓

20 ENE 2017 0 77 7



Proyecto de Información para el paciente

ANORO® Ellipta®
UMECLIDINIO 55 mcg/VILANTEROL 22 mcg
Polvo para inhalar,

Venta Bajo Receta

Este medicamento está sujeto a seguimiento adicional, lo que agilizará la detección de nueva información sobre su seguridad. Usted puede contribuir comunicando los efectos adversos que pudiera tener. La sección 4 incluye información sobre como comunicar estos efectos adversos.

Lea todo el prospecto detenidamente antes de empezar a usar este medicamento, porque contiene información importante para usted.

- Conserve este prospecto, ya que puede tener que volver a leerlo.
- Si tiene alguna duda, consulte a su médico.
- Este medicamento se le ha recetado solamente a usted, y no debe dárselo a otras personas aunque tengan los mismos síntomas que usted, ya que puede perjudicarles.
- Si experimenta efectos adversos, consulte a su médico, incluso si se trata de efectos adversos que no aparecen en este prospecto. Ver "Contenido del prospecto -punto 4".

Contenido del prospecto

1. Qué es umeclidinio 55 mcg /vilanterol 22 mcg y para qué se utiliza
 2. Qué necesita saber antes de empezar a usar umeclidinio 55 mcg /vilanterol 22 mcg
 3. Cómo usar umeclidinio 55 mcg /vilanterol 22 mcg
 4. Posibles efectos adversos
 5. Conservación de umeclidinio 55 mcg /vilanterol 22 mcg
 6. Contenido del envase e información adicional.
- Instrucciones de uso paso a paso.

1. Qué es umeclidinio 55 mcg /vilanterol 22 mcg y para qué se utiliza

Umeclidinio 55 mcg /vilanterol 22 mcg contiene dos principios activos llamados umeclidinio y vilanterol. Estos pertenecen al grupo de medicamentos llamados *broncodilatadores*.

Umeclidinio 55 mcg /vilanterol 22 mcg se utiliza para tratar la *enfermedad pulmonar obstructiva crónica (EPOC)* en adultos. La EPOC es una enfermedad crónica, que empeora lentamente y se caracteriza por provocar dificultad para respirar.

En la EPOC los músculos que rodean las vías aéreas se contraen. Este medicamento impide la contracción de estos músculos en los pulmones, facilitando la entrada y salida de aire de los pulmones.

Cuando se utiliza de forma regular, ayuda a controlar las dificultades para respirar y reduce los efectos de la EPOC en su vida cotidiana.

Umeclidinio 55 mcg /vilanterol 22 mcg **no se debe utilizar para aliviar un ataque repentino de ahogo o sibilancias (silbidos al respirar).**

Si tiene este tipo de ataques debe utilizar un inhalador de "rescate" de acción rápida (como salbutamol).

2. Qué necesita saber antes de empezar a usar umeclidinio 55 mcg /vilanterol 22 mcg

-No use umeclidinio 55 mcg /vilanterol 22 mcg:

- si es **alérgico** a umeclidinio, vilanterol o a cualquiera de los demás componentes de este medicamento (Ver "Contenido del prospecto -punto 6").

Si piensa que lo anterior le aplica, **no use** este medicamento hasta haber consultado con su médico.

-Advertencias y precauciones

Consulte a su médico antes de empezar a usar este medicamento:

- si tiene **asma** (No use umeclidinio 55 mcg /vilanterol 22 mcg para el tratamiento del asma)
- si tiene **problemas cardiacos** o **tensión arterial alta**
- si tiene un problema ocular llamado **glaucoma de ángulo cerrado**
- si tiene **próstata agrandada**, **dificultad para orinar** o una **obstrucción en la vejiga**
- si tiene **epilepsia**
- si tiene **problemas de tiroides**
- si tiene **diabetes**

GlaxoSmithKline Argentina S.A.
Claudia A. Scasserra
CO-DIRECTORA TÉCNICA M.P. 18464
APODERADA

Página 14 de 21

4

0 77 7



- si tiene **problemas de hígado graves**

Consulte con su médico si piensa que cualquiera de las condiciones anteriores le aplican.

Dificultades respiratorias urgentes

Si tiene opresión en el pecho, tos, sibilancias o dificultad para respirar inmediatamente después de utilizar su inhalador umeclidinio 55 mcg /vilanterol 22 mcg:

-Deje de usar este medicamento y busque atención médica inmediatamente, ya que puede tener una afección grave llamada broncoespasmo paradójico.

Problemas oculares durante el tratamiento con umeclidinio 55 mcg /vilanterol 22 mcg

Si tiene dolor ocular o molestias, visión borrosa temporal, halos visuales o imágenes coloreadas asociadas a enrojecimiento de los ojos durante el tratamiento con umeclidinio 55 mcg /vilanterol 22 mcg:

-Deje de usar este medicamento y busque ayuda médica inmediatamente, ya que estos signos pueden deberse a un ataque agudo de glaucoma de ángulo cerrado.

Niños y adolescentes

Este medicamento no se debe administrar a **niños o adolescentes menores de 18 años.**

Uso de umeclidinio 55 mcg /vilanterol 22 mcg con otros medicamentos

Informe a su médico si está tomando, ha tomado recientemente o podría tener que tomar cualquier otro medicamento.

Algunos medicamentos pueden afectar la forma de actuar de este medicamento, o hacer que sea más probable que sufra efectos adversos. Estos incluyen:

- medicamentos llamados betabloqueantes (como propranolol), utilizados en el tratamiento de la **tensión arterial alta** u otras **enfermedades del corazón**

- ketoconazol o itraconazol, para tratar **infecciones por hongos**

- claritromicina o telitromicina, para tratar **infecciones bacterianas**

- ritonavir, para tratar **VIH**

- medicamentos que disminuyen los niveles de potasio en sangre, como por ejemplo algunos diuréticos.

- otros medicamentos de acción prolongada similares a este medicamento utilizados en el tratamiento de problemas respiratorios, por ejemplo tiotropio, indacaterol. No use umeclidinio 55 mcg /vilanterol 22 mcg si está tomando estos medicamentos.

Consulte con su médico si está tomando alguno de estos medicamentos.

Embarazo, lactancia y fertilidad

Si está embarazada o en periodo de lactancia, cree que podría estar embarazada o tiene intención de quedarse embarazada, **consulte a su médico** antes de utilizar este medicamento. Si está embarazada, no utilice este medicamento a menos que su médico le indique que puede hacerlo. Se recomienda a las mujeres que queden embarazadas durante el tratamiento con umeclidinio 55 mcg /vilanterol 22 mcg comunicarse con la Dirección Médica de GlaxoSmithKline Argentina S.A. al 4725-8900.

Se desconoce si los componentes de umeclidinio 55 mcg /vilanterol 22 mcg se excretan en la leche materna. **Si está en periodo de lactancia, consulte con su médico** antes de utilizar umeclidinio 55 mcg /vilanterol 22 mcg. Si está dando el pecho, no utilice este medicamento a menos que su médico le indique que puede hacerlo. Se recomienda a las mujeres que estén en periodo de lactancia durante el tratamiento con umeclidinio 55 mcg /vilanterol 22 mcg comunicarse con la Dirección Médica de GlaxoSmithKline Argentina S.A. al (011) 4725-8900.

Conducción y uso de máquinas

Es poco probable que umeclidinio 55 mcg /vilanterol 22 mcg afecte a su capacidad para conducir o utilizar máquinas.

Umeclidinio 55 mcg /vilanterol 22 mcg contiene lactosa

Si su médico le ha diagnosticado una intolerancia a ciertos azúcares, consulte con su médico antes de utilizar este medicamento.

3. Cómo usar umeclidinio 55 mcg /vilanterol 22 mcg

GlaxoSmithKline Argentina S.A.
Claudia A. Scasserra
CO-DIRECTORA TÉCNICA M.P. 18464
APODERADA

Página 15 de 21

Ca

0777



Siga exactamente las instrucciones de administración de este medicamento indicadas por su médico. En caso de duda, consulte con su médico.

La dosis recomendada es una inhalación todos los días, a la misma hora cada día. Solo necesita una inhalación al día, ya que el efecto de este medicamento dura 24 horas.

No utilice más dosis de las que su médico le haya indicado.

Use umeclidinio 55 mcg /vilanterol 22 mcg **con regularidad.**

Es muy importante que utilice umeclidinio 55 mcg /vilanterol 22 mcg todos los días, como le haya indicado su médico. Esto le ayudará a no tener síntomas a lo largo del día y la noche.

No utilice este medicamento para aliviar un **ataque repentino de ahogo o sibilancias**. Si tiene este tipo de ataque debe utilizar un inhalador de "rescate" de acción rápida (como salbutamol).

Cómo usar el inhalador

Para obtener la información completa lea las "Instrucciones paso a paso" incluidas en este prospecto.

Para usar umeclidinio 55 mcg /vilanterol 22 mcg, inspírelo hacia sus pulmones a través de la boca utilizando el inhalador **Ellipta**®.

Si los síntomas no mejoran

Si sus síntomas de la EPOC (ahogo, sibilancias, tos) no mejoran o empeoran, o si está utilizando su inhalador de "rescate" de acción rápida más a menudo de lo habitual:

Contacte a su médico lo antes posible.

Si usa más umeclidinio 55 mcg /vilanterol 22 mcg **del que debe**

Si accidentalmente realiza más de una inhalación diaria, **contacte a su médico inmediatamente**, ya que puede necesitar atención médica. Si es posible, muestre el inhalador, el envase o su prospecto. Podría notar que su corazón late más rápido de lo normal, tener alteraciones visuales, la boca seca o dolor de cabeza.

Si olvidó usar umeclidinio 55 mcg /vilanterol 22 mcg

No inhale una dosis doble para compensar las dosis olvidadas. Realice la inhalación siguiente a su hora habitual. Si tiene sibilancias o ahogo, utilice su inhalador de "rescate" de acción rápida (como salbutamol) y busque asesoramiento médico.

Si interrumpe el tratamiento con umeclidinio 55 mcg /vilanterol 22 mcg

Utilice umeclidinio 55 mcg /vilanterol 22 mcg durante el tiempo que le haya recomendado su médico. Solo será eficaz durante el tiempo que siga utilizándolo. No deje de utilizarlo hasta que su médico se lo indique, aunque se encuentre mejor, ya que sus síntomas pueden empeorar.

Si tiene alguna duda sobre el uso de este medicamento, pregunte a su médico.

4. Posibles efectos adversos

Al igual que todos los medicamentos, este medicamento puede producir efectos adversos, aunque no todas las personas los sufran.

Las reacciones alérgicas a umeclidinio 55 mcg /vilanterol 22 mcg son poco frecuentes (afectan a menos de 1 de cada 100 personas).

Si tiene alguno de los síntomas descritos a continuación después de tomar umeclidinio 55 mcg /vilanterol 22 mcg, **deje de tomar este medicamento e informe inmediatamente a su médico:**

- erupción en la piel (urticaria) o enrojecimiento
- hinchazón, algunas veces de la cara o de la boca (angioedema)
- aumento de las sibilancias (sonido silbante que se produce al respirar), tos o tener dificultad para respirar
- sensación de debilidad repentina o mareo (que puede provocar colapso ó la pérdida de la consciencia).

Dificultades respiratorias urgentes

Si tiene opresión en el pecho, tos, sibilancias o dificultad para respirar inmediatamente después de utilizar este medicamento:

GlaxoSmithKline Argentina S.A. Página 16 de 21
Claudia A. Scasserra
CO-DIRECTORA TÉCNICA M.P. 18464
APODERADA

G

0 777



Deje de usar este medicamento y busque atención médica inmediatamente, ya que puede tener una afección grave llamada broncoespasmo paradójico.

Efectos adversos frecuentes

Estos pueden afectar a **1 de cada 10** personas:

- micción frecuente y dolorosa (puede ser síntoma de una infección del tracto urinario)
- combinación de dolor de garganta y goteo nasal.
- dolor de garganta
- sensación de presión o dolor en las mejillas y la frente (puede ser síntoma de inflamación de los senos llamado sinusitis)
- dolor de cabeza
- tos
- dolor e irritación en la parte posterior de la boca y garganta
- estreñimiento
- boca seca
- infección de las vías aéreas superiores.

Efectos adversos poco frecuentes

Estos pueden afectar a **1 de cada 100** personas:

- latido del corazón irregular
- latido del corazón más rápido
- sentir los latidos del corazón (*palpitaciones*)
- erupción cutánea.
- temblor
- alteración del gusto

Efectos adversos raros

Estos pueden afectar a **1 de cada 1.000** personas:

- Dificultad y dolor al orinar, pueden ser signos de obstrucción de la vejiga o retención urinaria.

Otros efectos adversos

En un número muy reducido de personas han ocurrido otros efectos adversos pero se desconoce su frecuencia exacta:

- Disminución en la vista o dolor en los ojos debido a una presión ocular elevada (posibles signos de glaucoma).

Comunicación de efectos adversos

Si experimenta cualquier tipo de efecto adverso, consulte a su médico, incluso si se trata de posibles efectos adversos que no aparecen en este prospecto. "Ante cualquier inconveniente con el producto, el paciente puede llenar la ficha que está en la Página Web de la ANMAT:

<http://www.anmat.gov.ar/farmacovigilancia/Notificar.asp> o llamar a ANMAT responde 0800-333-1234"

Mediante la comunicación de efectos adversos usted puede contribuir a proporcionar más información sobre la seguridad de este medicamento.

Para reportar eventos adversos puede comunicarse con la Dirección Médica de GlaxoSmithKline Argentina S.A. al (011) 4725-8900.

5. Conservación de umeclidinio 55 mcg /vilanterol 22 mcg

MANTENER FUERA DEL ALCANCE DE LOS NIÑOS.

No utilice este medicamento después de la fecha de vencimiento que aparece en el envase, bandeja e inhalador. La fecha de vencimiento es el último día del mes que se indica.

Conservar en el empaque original para protegerlo de la humedad y no abrir la tapa de aluminio hasta que esté preparado para inhalar.

Conservar a temperatura inferior a 30°C. Si se conserva en la heladera, se debe permitir que el inhalador alcance la temperatura ambiente por lo menos una hora antes de su uso.

El inhalador debe ser usado dentro de las 6 semanas desde la fecha de apertura de la bandeja. Escribir la fecha en la cual el inhalador debe desecharse en el espacio designado en la etiqueta. La fecha debe ser agregada tan pronto el inhalador se saque de la bandeja.

GlaxoSmithKline Argentina S.A.
Claudia A. Scasserra
CO-DIRECTORA TÉCNICA M.P. 18464
APODERADA

4

0 777 7



Los medicamentos no se deben tirar por los desagües ni a la basura. Pregunte a su farmacéutico cómo deshacerse de los envases y de los medicamentos que ya no necesita. De esta forma, ayudará a proteger el medio ambiente.

6. Contenido del envase e información adicional

Composición de ANORO® Ellipta®

Los principios activos son bromuro de umeclidinio y vilanterol.

Cada inhalación proporciona una dosis liberada (dosis que sale por la boquilla) de 55 microgramos de umeclidinio (equivalente a 65 microgramos de bromuro de umeclidinio) y 22 microgramos de vilanterol (como trifenatato).

Los demás componentes son lactosa monohidrato y estearato de magnesio.

Aspecto del producto y contenido del envase

El dispositivo inhalador está formado por un cuerpo de plástico, un protector de la boquilla y un contador de dosis. Está envasado en una bandeja de aluminio laminada. La bandeja contiene una bolsa desecante para reducir la humedad del envase.

Las sustancias activas se presentan como un polvo blanco en blísters separados dentro del inhalador. Cada inhalador contiene 30 dosis.

Instrucciones paso a paso

¿Qué es el inhalador?

La primera vez que utilice umeclidinio 55 mcg /vilanterol 22 mcg, no necesita asegurarse de que el inhalador está funcionando correctamente, ya que contiene dosis previamente medidas y está listo para utilizarse directamente.

El inhalador está envasado en una bandeja que contiene un sachet **desecante**, para reducir la humedad. Tire el sachet del desecante, no lo ingiera o inhale.

Cuando saque el inhalador de su estuche (bandeja sellada), estará en la posición de "cerrado".

No lo abra hasta que esté preparado para inhalar una dosis del medicamento. Cuando se abre la bandeja, se debe anotar la fecha de "desechar el" en el espacio designado que aparece en la etiqueta del inhalador. La fecha de "desechar el" es de 6 semanas desde la fecha de apertura de la bandeja. Después de esta fecha el inhalador no se debe utilizar más. La bandeja se puede desechar después de la primera apertura.

Lea esta información antes de comenzar

Si la tapa del inhalador se abre y se cierra sin que se inhale el medicamento, se perderá la dosis. La dosis perdida quedará retenida de forma segura dentro del inhalador, pero no estará disponible para ser inhalada.

No es posible administrar de forma accidental una dosis adicional o una dosis doble mediante una inhalación.

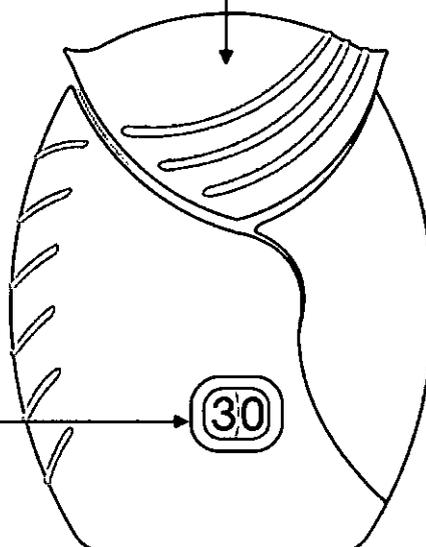
GlaxoSmithKline Argentina S.A.
Claudia A. Scasseria
CO-DIRECTORA TÉCNICA M.P. 18464
APODERADA

CH

0778

Contador de dosis
El contador de dosis indica cuántas dosis de medicamento quedan en el dispositivo. Antes de usar el inhalador, debe indicar exactamente 30 dosis. Cada vez que se abre la tapa, el contador disminuye en 1 unidad. Cuando quedan menos de 10 dosis, la mitad del contador de dosis se pone de color rojo. Una vez que se utiliza la última dosis, la mitad del contador de dosis se pone de color rojo e indica el número 0. El inhalador ahora está vacío. Si se abre la tapa cuando el inhalador está vacío, el contador de dosis pasa a estar completamente rojo.

Tapa
Cada vez que se abre la tapa se prepara una dosis de medicamento.

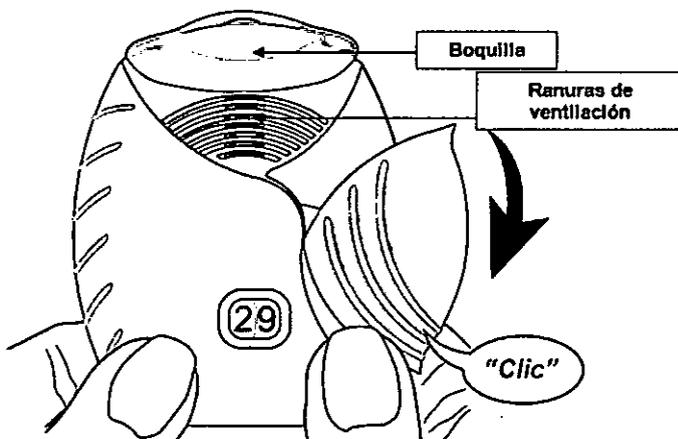


1) Preparar una dosis

Quando esté preparado para inhalar una dosis, abrir la tapa del inhalador.

No agite el inhalador.

- Deslizar la tapa hacia abajo hasta oír un 'clic'.



Ahora, el medicamento está preparado para poder inhalarlo.

Como confirmación, el contador de dosis disminuye en 1 unidad.

- Si el contador de dosis no disminuye al oír el 'clic', el inhalador no liberará la dosis del medicamento. Lleve el inhalador al farmacéutico y solicite ayuda.

2) Inhale su medicamento

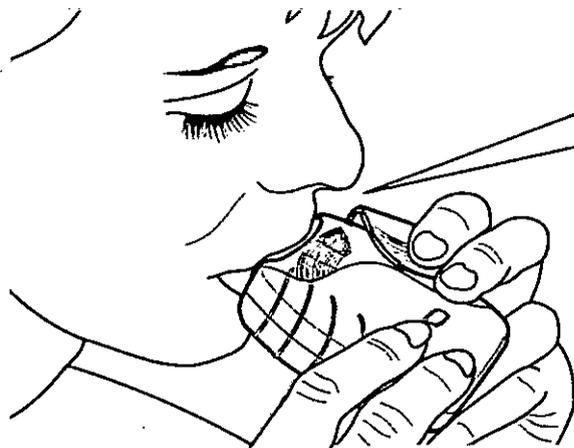
- Mientras mantiene el inhalador alejado de la boca, espire tanto como le sea posible. No espire dentro del inhalador.

- Coloque la boquilla entre los labios, y ciérrelos firmemente alrededor de la boquilla. No bloquee las ranuras de ventilación con los dedos.

GlaxoSmithKline Argentina S.A.
Claudia A. Scasserra
CO-DIRECTORA TÉCNICA M.P. 18464
APODERADA

CP

0778



Para inhalar, colocar los labios sobre la forma contorneada de la boquilla.

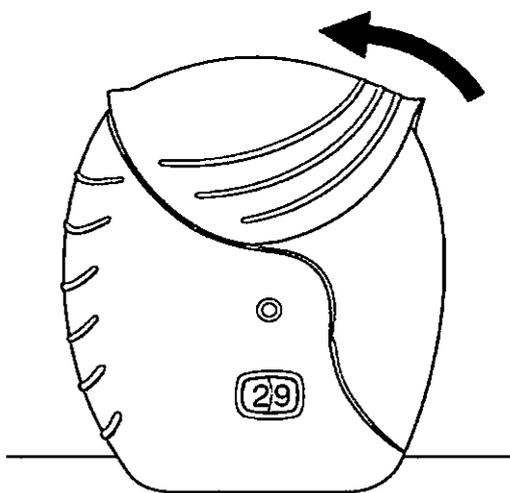
No bloquee las ranuras de ventilación con los dedos

- Realice una inspiración larga, continua y profunda. Mantenga la inspiración tanto tiempo como sea posible (al menos 3-4 segundos).
- Retire el inhalador de la boca.
- Espire suave y lentamente.

Puede que no sea capaz de distinguir el sabor o notar el medicamento, incluso cuando utiliza el inhalador de forma correcta.

3) Cerrar el inhalador

Antes de cerrar la tapa, la boquilla del inhalador puede limpiarse utilizando un pañuelo seco.



- Deslice la tapa hacia arriba, hasta el tope, para cubrir la boquilla

PRESENTACIONES

Envases conteniendo 30 dosis.

Director Técnico: Eduardo D. Camino - Farmacéutico.
Especialidad medicinal autorizada por el Ministerio de Salud. Certificado N° 57.800

Establecimiento elaborador a granel, acondicionador primario y secundario: Glaxo Operations UK Ltd., Inglaterra / GlaxoSmithKline LLC, Zebulon, Estados Unidos.

Importado por: **GlaxoSmithKline Argentina S.A.**, Carlos Casares 3690, (B1644BCD) Victoria, Buenos Aires, Argentina.

GlaxoSmithKline Argentina S.A.
Claudia A. Scasserra
CO-DIRECTORA TÉCNICA M.P. 18464
APODERADA

4

0778



INFORMACIÓN ADICIONAL PODRÁ SOLICITARSE A DIRECCIÓN MÉDICA DE GlaxoSmithKline Argentina S.A. – (011) 4725-8900.

EMA SmPC Septiembre 2016.
EMA/H/C/002751-PSUSA/10264/201512.
Fecha de última actualización:/.../.... Disp. N°

Logo GlaxoSmithKline
Logo Innoviva

GlaxoSmithKline Argentina S.A.
Claudia A. Scasserra
CO-DIRECTORA TÉCNICA M.P. 18464
APODERADA

G

0777

PROYECTO DE PROSPECTO



ANORO® Elipta®
UMECLIDINIO 55 mcg/VILANTEROL 22 mcg
 Polvo para inhalar

Venta Bajo Receta

Industria Inglesa / Estadounidense

FÓRMULA CUALI-CUANTITATIVA

Cada dosis de ANORO® Elipta® 55/22 mcg contiene:
 Umeclidinio bromuro micronizado¹ 74.2 mcg²; Vilanterol trifrenatato micronizado¹ 40 mcg³;
 Lactosa monohidrato c.s.p. 25 mg; Estearato de Magnesio 200 mcg.

¹ La cantidad de cada sustancia activa puede ser ajustada para reflejar la pureza asignada de las sustancias de partida.

² 74.2 mcg de umeclidinio bromuro es equivalente a 62.5 mcg de umeclidinio.

³ 40 mcg de vilanterol trifrenatato es equivalente a 25 mcg de vilanterol.

Cada inhalación de ANORO® Elipta® dispensa una dosis (dosis que sale de la boquilla) de 65 microgramos de bromuro de umeclidinio equivalente a 55 microgramos de umeclidinio y 22 microgramos de vilanterol (como trifrenatato). Esto corresponde con una dosis de 74.2 microgramos de bromuro de umeclidinio equivalente a 62.5 microgramos de umeclidinio y 25 microgramos de vilanterol (como trifrenatato).

ACCIÓN TERAPÉUTICA

Agentes contra padecimientos obstructivos de las vías respiratorias, inhalatorios, adrenérgicos en combinación con anticolinérgicos, (Código ATC: R03AL03).

INDICACIONES

Está indicado como tratamiento broncodilatador de mantenimiento para aliviar los síntomas de la enfermedad pulmonar obstructiva crónica (EPOC) en pacientes adultos.

PROPIEDADES FARMACOLÓGICAS***Propiedades farmacodinámicas******Mecanismo de acción***

Umeclidinio/vilanterol es una combinación inhalada de un antagonista de receptores muscarínicos de acción prolongada/agonista β_2 -adrenérgico de acción prolongada (LAMA/LABA). Tras su inhalación oral, ambos compuestos actúan localmente en las vías respiratorias produciendo broncodilatación mediante mecanismos distintos.

Umeclidinio

Umeclidinio es un antagonista de receptores muscarínicos de acción prolongada (también conocido como anticolinérgico). Es un derivado de la quinuclidina con actividad sobre múltiples subtipos de receptores muscarínicos. Umeclidinio ejerce su actividad broncodilatadora inhibiendo competitivamente la unión de acetilcolina a los receptores muscarínicos del músculo liso bronquial. En los modelos pre-clínicos, demuestra tener reversibilidad lenta en los subtipos de receptores muscarínicos humanos M3 *in vitro*, y una duración de acción prolongada *in vivo* cuando se administra directamente en los pulmones.

Vilanterol

Vilanterol es un agonista selectivo de los receptores β_2 -adrenérgicos de acción prolongada (agonista β_2 -adrenérgico). Los efectos farmacológicos de los agonistas β_2 -adrenérgicos, incluido vilanterol, son atribuibles, al menos en parte, a la estimulación de la adenilato ciclasa intracelular, enzima que cataliza la conversión de adenosín trifosfato (ATP) a adenosín monofosfato-3', 5' cíclico (AMP cíclico). El aumento de los niveles del AMP cíclico produce relajación del músculo liso bronquial e inhibe la liberación de mediadores de la hipersensibilidad inmediata de las células, especialmente de los mastocitos.

Efectos farmacodinámicos

En los estudios de Fase III, de 6 meses de duración, umeclidinio/vilanterol, demostró una mejoría clínicamente relevante frente a placebo en la función pulmonar (medida mediante el

Página 1 de 21

GlaxoSmithKline Argentina S.A.
 Claudia A. Coassette
 CO-DIRECTORA TÉCNICA M.P. 18464
 APODERADA

0777

volumen espiratorio forzado en el primer segundo [FEV₁]) durante más de 24 horas tras la administración una vez al día, que fue evidente a los 15 minutos tras la administración de la primera dosis (mejoría frente a placebo de 112 ml (p<0,001). El promedio máximo de mejoría en el FEV₁ en las primeras 6 horas tras administrar la dosis con respecto a placebo fue de 224 ml (p<0,001*) en la semana 24. No hubo evidencia de taquifilaxia en el efecto de umeclidinio 55 mcg /vilanterol 22 mcg a lo largo del tiempo.

En este estudio se utilizó un procedimiento estadístico escalonado descendente y esta comparación estaba en un nivel inferior a otra que no alcanzó significación estadística. Por tanto, no se puede inferir significación estadística en esta comparación.

Electrofisiología cardíaca

Se evaluó el efecto de umeclidinio/vilanterol sobre el intervalo QT en un estudio QT controlado con placebo y activo (moxifloxacino) en el que se administró umeclidinio/vilanterol 113/22 microgramos o 500/100 microgramos (dosis pre-dispensada con umeclidinio a ocho veces la dosis recomendada y vilanterol a cuatro veces la dosis recomendada) una vez al día, durante 10 días, en 103 voluntarios sanos. La media de la diferencia máxima en la prolongación del intervalo QT (corregido mediante el método Fridericia, QT_{cF}) respecto a placebo tras la corrección basal fue de 4,3 milisegundos (IC 90% =2,2 a 6,4) observados 10 minutos detrás de la administración de umeclidinio/vilanterol 113/22 microgramos y 8,2 milisegundos (IC 90% =6,2 a 10,2) observados 30 minutos tras la administración de umeclidinio/vilanterol 500/100 microgramos. Por tanto, no se observó ningún posible efecto arritmogénico clínicamente relevante relacionado con la prolongación del intervalo QT con umeclidinio/vilanterol 113/22 microgramos.

También se observó un aumento en la frecuencia cardíaca dosis-dependiente. La diferencia máxima media en la frecuencia cardíaca respecto a placebo tras la corrección basal fue 8,4 pulsaciones/minuto (IC 90% =7,0 a 9,8) y 20,3 pulsaciones/minuto (IC 90% =18,9 a 21,7) observados 10 minutos después de la administración de umeclidinio/vilanterol 113/22 microgramos y 500/100 microgramos respectivamente.

Además, no se observaron efectos clínicamente relevantes sobre el ritmo cardíaco monitorizado con Holter durante 24 horas en el grupo de 53 pacientes con EPOC, que fueron tratados con umeclidinio/vilanterol 55/22 microgramos una vez al día en un estudio de 6 meses de duración, en el grupo de 55 pacientes que recibieron umeclidinio/vilanterol 113/22 microgramos una vez al día en otro estudio de 6 meses de duración, ni en el grupo de 226 pacientes que recibieron 113/22 microgramos una vez al día en el estudio de 12 meses de duración.

Eficacia clínica

La eficacia clínica de umeclidinio/vilanterol administrado una vez al día fue evaluada en ocho ensayos clínicos de Fase III en el que participaron 6.835 pacientes adultos con diagnóstico clínico de EPOC. Un total de 5.618 pacientes procedentes de cinco estudios de 6 meses de duración (dos estudios controlados con placebo y tres estudios controlados con el comparador activo tiotropio), 655 pacientes procedentes de dos estudios de 3 meses de duración sobre la resistencia al ejercicio/función pulmonar, y 562 pacientes procedentes del estudio complementario de 12 meses de duración.

Efectos sobre la función pulmonar

Umeclidinio 55 mcg /vilanterol 22 mcg demostró mejoras en la función pulmonar (definida por el cambio respecto a los valores basales en el FEV₁ valle) en diversos estudios. En un estudio de Fase III de 6 meses de duración, umeclidinio 55 mcg /vilanterol 22 mcg demostró mejoras estadísticamente significativas en el FEV₁ valle (variable principal) en la semana 24 en comparación con placebo y con cada brazo de tratamiento de los componentes en monoterapia. Además, umeclidinio 55 mcg /vilanterol 22 mcg demostró mejoras clínicamente relevantes y estadísticamente significativas en el FEV₁ valle frente a tiotropio en dos de los tres estudios de 6 meses de duración con comparador activo, y mayores mejoras numéricas con respecto a tiotropio en el tercer estudio con comparador activo (ver Tabla 1). No hubo atenuación del efecto broncodilatador con el tiempo.

Resultados sobre los síntomas

Dificultad para respirar:

GlaxoSmithKline Argentina S.A.
Claudia A. Scarserra
CO-DIRECTORA TÉCNICA M.P. 18464
APODERADA

Página 2 de 21

GA

0777



Umeclidinio 55 mcg /vilanterol 22 mcg demostró una reducción estadísticamente significativa y clínicamente relevante en la dificultad para respirar evaluada por un aumento en la puntuación focal del Índice Transicional de Disnea (ITD) en la semana 24 (variable secundaria principal) en comparación con placebo (ver Tabla 1). Las mejoras en la puntuación focal del ITD en comparación con cada componente en monoterapia y tiotropio no fueron estadísticamente significativas (ver Tabla 1).

El porcentaje de pacientes que respondieron al menos con la Diferencia Mínima Clínicamente Importante (DMCI) de 1 unidad de puntuación focal del ITD en la semana 24 fue mayor para umeclidinio 55 mcg /vilanterol 22 mcg (58%) en comparación con placebo (41%) y con cada componente en monoterapia (53% para umeclidinio y 51% para vilanterol).

Calidad de vida relacionada con la salud:

Umeclidinio 55 mcg /vilanterol 22 mcg ha mostrado también una mejora en la calidad de vida relacionada con la salud evaluada mediante el cuestionario St. George's Respiratory Questionnaire (SGRQ) tal como se indica en la reducción de la puntuación total del SGRQ en la semana 24 en comparación con placebo y con cada componente en monoterapia (ver Tabla 1). Umeclidinio 55 mcg /vilanterol 22 mcg mostró una reducción estadísticamente significativa en la puntuación total del SGRQ en comparación con tiotropio en uno de los tres estudios con comparador activo (ver Tabla 1).

El porcentaje de pacientes que respondieron con al menos la DMCI en la puntuación de SGRQ (definida como una disminución de 4 unidades respecto a los valores basales) en la semana 24 fue mayor para umeclidinio 55 mcg /vilanterol 22 mcg (49%) en comparación con placebo (34%) y con cada componente en monoterapia (44% para umeclidinio y 48% para vilanterol). En un estudio comparador de activo, un porcentaje más elevado de pacientes tratados con umeclidinio 55 mcg /vilanterol 22 mcg respondieron con una mejora clínicamente relevante en la puntuación SGRQ en la semana 24 (53%) en comparación con tiotropio (46%). En los otros dos estudios comparadores de activo, una proporción similar de pacientes alcanzó al menos la DMCI con umeclidinio 55 mcg /vilanterol 22 mcg y tiotropio: 49% y 54% para umeclidinio 55 mcg /vilanterol 22 mcg y 52% y 55% para tiotropio.

Uso de medicación de rescate

Umeclidinio 55 mcg /vilanterol 22 mcg redujo el uso de medicación de rescate con salbutamol durante las semanas 1-24 en comparación con placebo y umeclidinio (ver Tabla 1) y demostró un aumento desde valores basales en proporción de días en los que no se necesitó medicación de rescate (un promedio de 11.1%) en comparación con una disminución desde los valores basales para placebo (un promedio de 0.9%).

En los tres estudios controlados con comparador activo de 6 meses de duración, umeclidinio 55 mcg /vilanterol 22 mcg redujo el uso de medicación de rescate con salbutamol en comparación con tiotropio, con reducciones estadísticamente significativas observadas en dos de los estudios (ver Tabla 1). En los tres estudios clínicos umeclidinio 55 mcg /vilanterol 22 mcg, también demostró un mayor aumento desde los valores basales en proporción de días en los que no se necesitó medicación de rescate (promedio entre 17,6% y 21,5%) comparado con tiotropio (promedio entre 11,7% y 13,4%).

Tabla 1. Resultados sobre la función pulmonar, sintomáticos y de calidad de vida relacionada con la salud en la semana 24

GlaxoSmithKline Argentina S.A.
Claudia A. Gosseserra
CO-DIRECTORA TÉCNICA M.P. 18464
APODERADA

C4

0777



| Comparación de tratamientos con umeclidinio 55 mcg /vilanterol 22 mcg | Diferencia de tratamiento ¹ (Intervalo de confianza 95%, valor de p) | | | |
|---|---|--|------------------------------------|---|
| | FEV ₁ valle (ml) | Puntuación Focal del ITD | Puntuación Total SGRQ | Uso de medicación de rescate ³ |
| Umeclidinio 55 mcg /vilanterol 22 mcg (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* |
| Umeclidinio 55 mcg /vilanterol 22 mcg (N = 413) versus Umeclidinio 55 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* |
| Umeclidinio 55 mcg /vilanterol 22 mcg (N = 413) versus Vilanterol 22 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 |
| Umeclidinio 55 mcg /vilanterol 22 mcg (N = 454) versus Tiotropio 18 mcg (N = 451) (Estudio ZEP117115) | 112 (81; 144) <0,001 | n/e | -2,10 (-3,61; -0,59) 0,006 | -0,5 (-0,7; -0,2) <0,001 |
| Umeclidinio 55 mcg /vilanterol 22 mcg (N = 207) versus Tiotropio 18 mcg (N = 203) (Estudio 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 |
| Umeclidinio 55 mcg /vilanterol 22 mcg (N = 217) versus Tiotropio 18 mcg (N = 215) (Estudio DB2113374) | 60 (10; 109) 0,018* | | -0,17 (-2,85; 2,52) 0,904 | -0,6 (-1,2; 0,0) 0,069 |

*En este estudio se utilizó un procedimiento estadístico escalonado descendente y esta comparación estaba en un nivel inferior a otra que no alcanzó significación estadística. Por tanto, no se puede inferir significación estadística en esta comparación.

N = número de la población por intención de tratar

mcg = microgramos

n/e = no evaluado

¹. Media por mínimos cuadrados

². Datos agrupados del estudio DB2113360 y el estudio DB2113374

³. Diferencia entre la media de número de inhalaciones al día durante las semanas 1-24

También se estudió una dosis mayor de umeclidinio/vilanterol (113/22 microgramos), en un estudio clínico controlado con placebo de 24 semanas y en dos de los tres estudios controlados con comparador activo de 24 semanas. Los resultados fueron similares a los obtenidos para la dosis de umeclidinio 55 mcg /vilanterol 22 mcg y proporcionaron evidencias adicionales de la eficacia de umeclidinio 55 mcg /vilanterol 22 mcg.

Exacerbaciones de EPOC

Umeclidinio 55 mcg /vilanterol 22 mcg redujo el riesgo de exacerbaciones de la EPOC en un 50% en comparación con placebo (análisis basado en el tiempo de la primera exacerbación: Hazard Ratio (HR) 0,5; p=0,004*); en un 20% en comparación con umeclidinio (HR 0,8; p=0,391); y en un 30% en comparación con vilanterol (HR 0,7; p=0,121). De los tres estudios con comparador activo, el riesgo de padecer exacerbaciones en EPOC en comparación con tiotropio se redujo en un 50% en un estudio (HR 0,5; p=0,044) y se incrementó en un 20% y un 90% en dos estudios (HR 1,2; p=0,709 y HR 1,9; p=0,062 respectivamente). Estos estudios no fueron específicamente diseñados para evaluar el

efecto de los tratamientos en exacerbaciones de la EPOC y los pacientes con exacerbaciones fueron retirados del estudio.

0777

Resistencia al ejercicio y volúmenes pulmonares

En uno de los dos estudios, umeclidinio 55 mcg /vilanterol 22 mcg mejoró el tiempo de resistencia al ejercicio en comparación con placebo, tal como se evaluó con el test de marcha de carga constante (*endurance shuttle walk test*, ESWT), y en ambos estudios mejoró las medidas de volumen pulmonar en comparación con placebo en pacientes adultos con EPOC con hiperinsuflación (capacidad funcional residual [CFR] >120%). En el primer estudio, umeclidinio 55 mcg /vilanterol 22 mcg demostró una mejora estadísticamente significativa y una mejora clínicamente relevante (basada en la diferencia mínima clínicamente importante (DMCI) entre los 45 y 85 segundos) frente a placebo en el tiempo de resistencia al ejercicio (*exercise endurance time*, EET) obtenido 3 horas después de la administración en la semana 12 (69,4 segundos [p=0,003]). La mejora en el EET en comparación con placebo se observó en el día 2 y se mantuvo en las semanas 6 y 12. En el segundo estudio, la diferencia de tratamiento en el EET entre umeclidinio 55 mcg /vilanterol 22 mcg y placebo fué 21,9 segundos (p=0,234) en la semana 12.

Umeclidinio 55 mcg /vilanterol 22 mcg también mostró mejoras estadísticamente significativas en comparación con placebo en el cambio respecto a los valores basales de las medidas del volumen pulmonar durante y a las 3 horas tras la dosis y en el punto valle en la semana 12 del primer estudio (capacidad inspiratoria: de 237 ml y 316 ml respectivamente, volumen residual: de -466 ml y -643 ml respectivamente y una capacidad funcional residual: de -351 ml y -522 ml respectivamente; todos p<0,001). En el segundo estudio, umeclidinio 55 mcg /vilanterol 22 mcg mostró mejoras en comparación con placebo en el cambio de las medidas del volumen pulmonar respecto a los valores basales durante y a las 3 horas tras la dosis y en el punto valle en la semana 12 del estudio (capacidad inspiratoria: de 198 ml y 238 ml respectivamente, volumen residual: de -295 ml y -351 ml respectivamente y una capacidad funcional residual: de -238 ml y -302 ml respectivamente); todos los valores de p fueron <0,001*.

* En este estudio se utilizó un procedimiento estadístico escalonado descendente y su comparación estaba en un nivel inferior a otra que no alcanzó significación estadística. Por tanto, la significación estadística de esta comparación no se puede deducir.

Población pediátrica

La Agencia Europea de Medicamentos ha eximido al titular de la obligación de presentar los resultados de los ensayos realizados con umeclidinio 55 mcg /vilanterol 22 mcg en los diferentes grupos de la población pediátrica con EPOC (ver **POSOLÓGIA Y FORMA DE ADMINISTRACIÓN** para consultar la información sobre el uso en la población pediátrica).

Propiedades Farmacocinéticas

Cuando umeclidinio y vilanterol fueron administrados en combinación por vía inhalatoria, la farmacocinética de cada componente fue similar a la observada cuando se administra cada principio activo por separado. Por tanto, para los efectos farmacocinéticos se puede considerar cada componente por separado.

Absorción

Umeclidinio

Tras la administración por vía inhalatoria de umeclidinio a voluntarios sanos, la C_{max} se alcanzó a los 5-15 minutos. La biodisponibilidad absoluta de umeclidinio administrado por vía inhalatoria fue en promedio del 13% de la dosis, con una contribución inapreciable de la absorción oral. Después de la administración de dosis repetidas de umeclidinio inhalado, el estado estacionario se alcanzó entre los días 7 al 10, con una acumulación de 1,5 a 1,8 veces.

Vilanterol

Tras la administración por vía inhalatoria de vilanterol en voluntarios sanos, la C_{max} se alcanzó a los 5-15 minutos. La biodisponibilidad absoluta de vilanterol administrado por vía inhalatoria fue del 27%, con una contribución inapreciable de la absorción oral. Después de la administración de dosis repetidas de vilanterol inhalado, el estado estacionario se alcanzó dentro de los 6 días, con una acumulación de hasta 2,4 veces.

CP

0777



Distribución

Umeclidinio

Tras la administración intravenosa a sujetos sanos, el volumen medio de distribución fue de 86 litros. *In vitro*, el promedio de unión a proteínas plasmáticas en plasma humano fue del 89%.

Vilanterol

Tras la administración intravenosa a voluntarios sanos, el volumen medio de distribución en estado estacionario fue de 165 litros. *In vitro*, el promedio de unión a proteínas plasmáticas en plasma humano fue del 94%.

Biotransformación

Umeclidinio

En estudios *in vitro* se observó que umeclidinio se metaboliza principalmente por el citocromo P450 2D6 (CYP2D6) y que es un sustrato de la glicoproteína-P (P-gp) transportadora. Las principales rutas metabólicas del umeclidinio son la oxidativa (hidroxilación, O-desalquilación) seguida de la conjugación (glucuronidación, etc.), dando lugar a una variedad de metabolitos con actividad farmacológica reducida o metabolitos para los que la actividad farmacológica no se ha establecido. La exposición sistémica a los metabolitos es baja.

Vilanterol

En estudios *in vitro* se observó que vilanterol se metaboliza principalmente por el citocromo P450 3A4 (CYP3A4) y que es un sustrato de la P-gp transportadora. La principal ruta metabólica para el vilanterol es la O-desalquilación que da lugar a una variedad de metabolitos con actividad agonista β_1 y β_2 adrenérgica significativamente reducida. Los perfiles metabólicos plasmáticos tras la administración oral de vilanterol en un estudio con radiomarcador en humanos fueron consistentes con un elevado metabolismo de primer paso. La exposición sistémica de los metabolitos es baja.

Eliminación

Umeclidinio

Tras la administración intravenosa, el clearance plasmático fue de 151 litros/hora. Tras la administración intravenosa, aproximadamente el 58% de la dosis administrada marcada con radiomarcadores (o el 73% de la dosis radiomarcada recuperada) fue excretada en las heces en las 192 horas después de la dosis. La eliminación urinaria representó el 22% de la dosis administrada con radiomarcadores en las 168 horas después de la dosis (27% de la dosis radiomarcada recuperada). La excreción de la materia relacionada con el fármaco en las heces tras la dosis administrada por vía intravenosa indica secreción biliar. Tras la administración oral a sujetos varones sanos, la radiactividad total fue eliminada principalmente por las heces (92% de la dosis administrada con radiomarcadores o 99% de la dosis radiactiva recuperada) en las 168 horas después de la dosis. Menos del 1% de la dosis oral administrada (1% de la dosis radiactiva recuperada) fue excretada en orina, lo que sugiere una absorción inapreciable tras administración oral. El promedio de la vida media de eliminación plasmática de umeclidinio tras la administración por vía inhalatoria durante 10 días fue de 19 horas, con un 3% a 4% de excreción de sustancia activa inalterada en orina en el estado estacionario.

Vilanterol

Tras la administración por vía intravenosa, el clearance plasmático fue de 108 litros/hora. Después de la administración oral de vilanterol radiomarcado, el balance de masa mostró el 70% del compuesto marcado radiactivamente en orina y el 30% en heces. La eliminación primaria de vilanterol fue mediante metabolismo seguida por la excreción de metabolitos en orina y heces. La vida media de eliminación plasmática de vilanterol tras la administración por vía inhalatoria durante 10 días fue de un promedio de 11 horas.

Características en poblaciones especiales de voluntarios sanos o pacientes

Pacientes de edad avanzada

El análisis farmacocinético poblacional mostró que la farmacocinética de umeclidinio y vilanterol fue similar en los pacientes de 65 años de edad y mayores con EPOC, y para aquellos menores de 65 años.

GlaxoSmithKline Argentina S.A.
Claudia A. Scasserra
CO-DIRECTORA TÉCNICA M.P. 18464
APODERADA

Página 6 de 21

G

0777



Insuficiencia renal

Tras la administración de dos veces la dosis recomendada de umeclidinio y la dosis recomendada de vilanterol a pacientes con insuficiencia renal grave, no se observaron evidencias de un aumento en la exposición sistémica a umeclidinio o vilanterol (C_{max} y ABC). Tampoco hubo evidencia de alteración en la unión a proteínas entre pacientes con insuficiencia renal grave y voluntarios sanos.

Insuficiencia hepática

Tras la administración de dos veces la dosis recomendada de umeclidinio y la dosis recomendada de vilanterol a pacientes con insuficiencia hepática moderada (clasificación B Child-Pugh) no se observaron evidencias de un aumento en la exposición sistémica a umeclidinio o vilanterol (C_{max} y ABC). Tampoco hubo evidencia de alteración en la unión a proteínas entre pacientes con insuficiencia hepática moderada y voluntarios sanos. Umeclidinio/vilanterol no ha sido evaluado en pacientes con insuficiencia hepática grave.

Otras poblaciones especiales

El análisis farmacocinético poblacional mostró que no se requiere ajuste en la dosis de bromuro de umeclidinio en base al efecto de la edad, la raza, y el género, el uso de corticosteroides inhalados o el peso. Un estudio realizado en metabolizadores lentos de CYP2D6 no mostró evidencia de un efecto clínicamente relevante del polimorfismo genético de CYP2D6 sobre la exposición sistémica a bromuro de umeclidinio.

POSOLOGÍA Y FORMA DE ADMINISTRACIÓN

Adultos

La dosis recomendada es una inhalación de umeclidinio 55 mcg /vilanterol 22 mcg una vez al día.

Para mantener la broncodilatación, umeclidinio 55 mcg /vilanterol 22 mcg debe administrarse una vez al día, a la misma hora del día, cada día. La dosis máxima es una inhalación de umeclidinio 55 mcg /vilanterol 22 mcg una vez al día.

Poblaciones especiales

Pacientes de edad avanzada

No se requiere ajuste de dosis en pacientes mayores de 65 años.

Insuficiencia renal

No se requiere ajuste de dosis en pacientes con insuficiencia renal.

Insuficiencia hepática

No se requiere ajuste de dosis en pacientes con insuficiencia hepática leve o moderada. No se ha estudiado el uso de umeclidinio 55 mcg /vilanterol 22 mcg en pacientes con insuficiencia hepática grave y se debe usar con precaución en esta población.

Población pediátrica

No existe una recomendación de uso específico para umeclidinio 55 mcg /vilanterol 22 mcg en la población pediátrica (menores de 18 años de edad) para la indicación de la EPOC.

Modo de administración

Umeclidinio 55 mcg /vilanterol 22 mcg se administra solo por vía inhalatoria.

Instrucciones de uso:

Las instrucciones de uso que se detallan a continuación corresponden al inhalador de 30 dosis.

El inhalador **Ellipta**[®] contiene unidosis y está listo para usar.

El inhalador está envasado en una bandeja que contiene un sachet con desecante para reducir la humedad. El sachet con desecante debe desecharse y no debe ingerirse o inhalarse.

Se debe advertir al paciente de no abrir la bandeja hasta que esté preparado para inhalar la dosis.

Cuando se saca el inhalador por primera vez de la bandeja sellada, estará en la posición "cerrado".

La fecha de "desechar el" debe escribirse en el espacio designado en la etiqueta del inhalador. La fecha de "desechar el" es de 6 semanas desde la fecha de apertura de la

G

0 777



bandeja. Después de esta fecha, el inhalador no debe utilizarse más. La bandeja se debe desechar luego de la primera apertura. Si la tapa del inhalador se abre y se cierra sin que se inhale el medicamento, se perderá la dosis. La dosis perdida quedará retenida de forma segura dentro del inhalador, pero no estará disponible para ser inhalada. No es posible administrar de forma accidental una dosis adicional o una dosis doble mediante una inhalación.

a) Preparación de una dosis

Cuando esté preparado, abrir la tapa para inhalar una dosis. No debe agitar el inhalador. Deslizar la tapa hacia abajo hasta oír un 'clic'. Ahora, el medicamento está preparado para poder inhalarlo.

Como confirmación, el contador de dosis disminuye en 1 unidad. Si el contador de dosis no disminuye al oír el 'clic', el inhalador no liberará la dosis del medicamento y debe llevarlo al farmacéutico para solicitar ayuda.

b) Cómo inhalar el medicamento

Mantener el inhalador alejado de la boca y espirar tanto como le sea posible. No espirar dentro del inhalador. Colocar la boquilla entre los labios y cerrarlos firmemente alrededor de la boquilla. Las ranuras de ventilación no deben bloquearse con los dedos durante su uso.

- Realizar una inspiración prolongada, continua y profunda. Mantener la inspiración tanto tiempo como sea posible (al menos 3-4 segundos).

- Retirar el inhalador de la boca.

- Espirar suave y lentamente.

Puede que no distinga el sabor o note el medicamento, incluso cuando utiliza el inhalador de forma correcta.

c) Cerrar el inhalador

Antes de cerrar la tapa, la boquilla del inhalador puede limpiarse utilizando un pañuelo seco. Deslizar la tapa hacia arriba hasta el tope para proteger la boquilla.

CONTRAINDICACIONES

Hipersensibilidad a los principios activos o a alguno de los excipientes de la formulación.

ADVERTENCIAS Y PRECAUCIONES

Asma

Umeclidinio/vilanterol no se debe utilizar en pacientes con asma, ya que no se ha estudiado en esta población de pacientes.

Broncoespasmo paradójico

Al igual que en otros tratamientos inhalados, la administración de umeclidinio/vilanterol puede causar broncoespasmo paradójico que puede poner en peligro la vida. Si se produce broncoespasmo paradójico, se debe interrumpir el tratamiento con umeclidinio/vilanterol inmediatamente y si es necesario, instaurar un tratamiento alternativo.

No indicado para uso agudo

Umeclidinio/vilanterol no está indicado como tratamiento para los episodios agudos de broncoespasmo.

Empeoramiento de la enfermedad

El aumento del uso de broncodilatadores de acción corta para aliviar los síntomas, indica un empeoramiento en el control de la enfermedad. En el caso de empeoramiento de la EPOC durante el tratamiento con umeclidinio/vilanterol, se debe realizar una reevaluación del paciente y de la pauta posológica del tratamiento para la EPOC.

Efectos cardiovasculares

Tras la administración de antagonistas de receptores muscarínicos y simpaticomiméticos, incluyendo umeclidinio/vilanterol, se pueden observar efectos cardiovasculares, como arritmias cardiacas, por ejemplo fibrilación auricular y taquicardia. Los pacientes con enfermedad cardiovascular clínicamente relevante no controlada fueron excluidos de los

GlaxoSmithKline Argentina S.A.
Claudia A. Scasserra
CO-DIRECTORA TÉCNICA M.P. 18464
APODERADA

G

0 77 7



estudios clínicos. Por lo tanto, umeclidinio/vilanterol, se debe utilizar con precaución en pacientes con alteraciones cardiovasculares graves.

Actividad antimuscarínica

Debido a su actividad antimuscarínica, umeclidinio/vilanterol se debe emplear con precaución en pacientes con retención urinaria o con glaucoma de ángulo cerrado.

Hipocaliemia

Los agonistas β_2 -adrenérgicos pueden producir hipocaliemia significativa en algunos pacientes, siendo posible que se produzcan efectos cardiovasculares. La disminución del potasio sérico suele ser transitoria y no requiere suplementos.

En estudios clínicos con umeclidinio/vilanterol, a la dosis terapéutica recomendada, no se observaron efectos clínicamente relevantes de hipocaliemia. Se debe tener precaución cuando umeclidinio/vilanterol se utilice con otros medicamentos que también puedan causar hipocaliemia (ver **Interacciones con otros medicamentos y otras formas de interacción**).

Hiper glucemia

Los agonistas β_2 -adrenérgicos pueden producir hiper glucemia transitoria en algunos pacientes.

En estudios clínicos con umeclidinio/vilanterol, a la dosis terapéutica recomendada, no se observaron efectos clínicamente relevantes de hiper glucemia. En pacientes diabéticos, se debe monitorizar estrechamente los niveles de glucosa en plasma al inicio del tratamiento con umeclidinio/vilanterol.

Afecciones coexistentes

Umeclidinio/vilanterol se debe utilizar con precaución en pacientes con trastornos convulsivos o tirotoxicosis, y en pacientes que son inusualmente sensibles a los agonistas β_2 -adrenérgicos.

Excipientes

Este medicamento contiene lactosa. Los pacientes con alteraciones hereditarias poco frecuentes de intolerancia a la galactosa, insuficiencia de lactasa de Lapp o malabsorción de glucosa o galactosa no deben utilizar este medicamento.

Interacción con otros medicamentos y otras formas de interacción

Bloqueantes β -adrenérgicos

Los medicamentos que contienen bloqueantes β -adrenérgicos pueden disminuir o antagonizar el efecto de los agonistas β_2 -adrenérgicos, como vilanterol. Se debe evitar el uso concomitante de bloqueantes β -adrenérgicos no selectivos o selectivos, a menos que existan razones de peso para su uso.

Interacciones metabólicas e interacciones basadas en transportadores

Vilanterol es un sustrato del citocromo P450 3A4 (CYP3A4). La administración concomitante de inhibidores potentes del CYP3A4 (por ejemplo ketoconazol, claritromicina, itraconazol, ritonavir, telitromicina) puede inhibir el metabolismo de vilanterol, y aumentar la exposición sistémica al mismo. La administración junto con ketoconazol (400 mg) en voluntarios sanos aumentó la media del $ABC_{(0-t)}$ y C_{max} de vilanterol en un 65% y 22% respectivamente. El incremento en la exposición a vilanterol no se asoció con un aumento de los efectos sistémicos sobre el ritmo cardiaco, los niveles de potasio en sangre o el intervalo QT (corregido mediante el método Fridericia) relacionados con los agonistas β -adrenérgicos. Se recomienda tener precaución cuando se administren conjuntamente umeclidinio/vilanterol con ketoconazol y otros inhibidores potentes conocidos del CYP3A4 ya que existe la posibilidad de un aumento de la exposición sistémica a vilanterol, que puede dar lugar a un posible aumento de reacciones adversas. Verapamilo, un inhibidor moderado del CYP3A4, no afectó de forma significativa a la farmacocinética de vilanterol.

Umeclidinio es un sustrato del citocromo P450 2D6 (CYP2D6). La farmacocinética de umeclidinio, en estado estacionario, se evaluó en voluntarios sanos que carecían de CYP2D6 (metabolizadores lentos). A una dosis 8 veces superior a la dosis terapéutica, no se observaron efectos en el ABC o en la C_{max} de umeclidinio. A dosis 16 veces superiores a la dosis terapéutica, se observó un aumento en el ABC de umeclidinio de aproximadamente

CH

0777



1,3 sin verse afectada la C_{max} del mismo. En base a la magnitud de estos cambios, no se esperan interacciones medicamentosas clínicamente relevantes cuando se administre conjuntamente umeclidinio/vilanterol junto a inhibidores del CYP2D6 o cuando se administre a pacientes genéticamente deficientes en la actividad del CYP2D6 (metabolizadores lentos).

Tanto umeclidinio como vilanterol son sustratos de la glicoproteína-P transportadora (P-gp). Se evaluó el efecto de verapamilo (240 mg una vez al día), un inhibidor moderado de la P-gp, sobre la farmacocinética en estado estacionario de umeclidinio y vilanterol, en voluntarios sanos. No se observaron efectos causados por verapamilo en la C_{max} de umeclidinio o vilanterol. Se observó un aumento en el ABC de umeclidinio de aproximadamente 1,4 veces sin efectos en el ABC de vilanterol. En base a la magnitud de estos cambios, no se esperan interacciones medicamentosas clínicamente relevantes cuando se administre conjuntamente umeclidinio/vilanterol con inhibidores de la P-gp.

Otros agentes antimuscarínicos y simpaticomiméticos

No se ha estudiado la administración conjunta de umeclidinio/vilanterol con otros antagonistas muscarínicos de acción prolongada, agonistas β_2 -adrenérgicos de acción prolongada u otros medicamentos que contengan alguno de estos componentes, y no se recomienda su uso ya que se pueden potenciar reacciones adversas conocidas de antagonistas muscarínicos inhalados o agonistas β_2 -adrenérgicos (ver **ADVERTENCIAS Y PRECAUCIONES** y **SOBREDOSIFICACIÓN**).

Hipocaliemia

El tratamiento hipocalémico concomitante con derivados de metilxantina, esteroides, o diuréticos no ahorradores de potasio puede potenciar el posible efecto hipocalémico de los agonistas β_2 -adrenérgicos, y por lo tanto, se deben utilizar con precaución (ver **ADVERTENCIAS Y PRECAUCIONES**).

Otros medicamentos para la EPOC

Aunque no se han realizado estudios formales *in vivo* de interacción de medicamentos, umeclidinio/vilanterol inhalado se ha utilizado junto con otros medicamentos para la EPOC, incluyendo broncodilatadores simpaticomiméticos de acción corta y corticosteroides inhalados sin evidencias clínicas de interacción medicamentosa.

Carcinogenicidad, mutagenicidad y trastornos de fertilidad

En estudios no clínicos con umeclidinio y vilanterol, en monoterapia y en combinación, los resultados fueron los típicamente asociados con la farmacología primaria tanto de los antagonistas del receptor muscarínico o agonistas β_2 -adrenérgicos respectivamente y/o irritación local. A continuación se muestran los resultados de los estudios realizados sobre los componentes por separado.

Genotoxicidad y carcinogénesis

Umeclidinio no resultó genotóxico en una batería estándar de estudios, ni resultó carcinogénico en estudios de inhalación a tiempo real realizados en ratas o ratones a exposiciones ≥ 26 o ≥ 22 veces la exposición clínica en humanos de umeclidinio 55 microgramos, respectivamente, en base al ABC.

En estudios de toxicidad genética, vilanterol (como α -fenilcinamato) y el ácido trifenilacético no resultaron genotóxicos, lo cual indica que vilanterol (como trifenatato) no representa un peligro genotóxico para humanos. De acuerdo con los resultados identificados en otros agonistas β_2 adrenérgicos, en los estudios de inhalación a tiempo real, vilanterol trifenatato produjo efectos proliferativos en el aparato reproductor de ratas y ratones hembras y en la glándula pituitaria de las ratas. No hubo un aumento en la incidencia de tumores en ratas o ratones a exposiciones 0,5 o 13 veces la exposición clínica en humanos de vilanterol 22 microgramos, respectivamente, en base al ABC.

Toxicidad reproductiva

Umeclidinio no fue teratogénico ni en ratas ni en conejos. En estudios pre y post-natales, la administración subcutánea de umeclidinio en ratas dio como resultado un menor incremento en el peso corporal de la madre y en el consumo de alimentos y disminuyó ligeramente el peso corporal antes del destete de las crías en madres que recibieron dosis de 180 microgramos/kg/día (aproximadamente 80 veces la dosis clínica en humanos a umeclidinio 55 microgramos, en base al ABC).

GleaxoSmithKline Argentina S.A. Página 10 de 21
Claudia A. Scasserra
CO-DIRECTORA TÉCNICA M.P. 18464
APODERADA

4

0777



Vilanterol no fue teratogénico en ratas. En estudios de inhalación en conejos, el vilanterol produjo efectos similares a los que se observaban con otros β_2 -agonistas adrenérgicos (paladar hendido, párpados abiertos, fusión esternebral y malrotación/flexión de extremidades) a 6 veces la dosis clínica en humanos en base al ABC. No hubo efectos a 36 veces la dosis clínica en humanos de vilanterol 22 microgramos, en base al ABC.

Incompatibilidades

No se ha comunicado ninguna incompatibilidad.

Fertilidad, embarazo y lactancia

Embarazo

No hay datos relativos al uso de umeclidinio/vilanterol en mujeres embarazadas. Los estudios realizados en animales tras la administración de vilanterol han mostrado toxicidad para la reproducción a niveles de exposición que no son clínicamente relevantes (ver **Carcinogenicidad, mutagenicidad y trastornos de fertilidad**).

Solo se debe considerar la administración de umeclidinio/vilanterol durante el embarazo si el beneficio esperado para la madre justifica el posible riesgo para el feto.

Lactancia

Se desconoce si umeclidinio o vilanterol se excretan en la leche materna. Sin embargo, otros agonistas β_2 -adrenérgicos son detectados en la leche materna. No se puede descartar el riesgo en recién nacidos/lactantes. Se debe decidir si es necesario interrumpir la lactancia o interrumpir el tratamiento con umeclidinio/vilanterol tras considerar el beneficio de la lactancia para el niño y el beneficio del tratamiento para la madre.

Fertilidad

No hay datos sobre los efectos de umeclidinio/vilanterol sobre la fertilidad humana. Los estudios realizados en animales no muestran efectos de umeclidinio o vilanterol sobre la fertilidad.

Efectos sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas

La influencia de umeclidinio/vilanterol sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas es nula o insignificante.

REACCIONES ADVERSAS

Resumen del perfil de seguridad

La reacción adversa notificada con mayor frecuencia de umeclidinio/vilanterol fue nasofaringitis (9%).

Tabla de reacciones adversas

El perfil de seguridad de umeclidinio 55 mcg /vilanterol 22 mcg está basado en los datos de seguridad procedentes del programa de desarrollo clínico de umeclidinio/vilanterol y sus componentes por separado, que comprendía 6.855 pacientes con EPOC y de reportes espontáneos. Este programa de desarrollo clínico incluyó 2.354 pacientes que recibieron umeclidinio/vilanterol una vez al día, en los estudios clínicos de Fase III de 24 semanas de duración o más, de los cuales 1.296 pacientes recibieron la dosis recomendada de 55/22 microgramos en los estudios de 24 semanas, 832 pacientes recibieron una dosis mayor 113/22 microgramos en los estudios de 24 semanas y 226 pacientes recibieron 113/22 microgramos en un estudio de 12 meses de duración.

Las frecuencias asignadas a las reacciones adversas que se identifican en la siguiente tabla, incluyen las tasas de incidencia bruta observadas en la integración de cinco estudios de 24 semanas y en el estudio de seguridad de 12 meses de duración.

Para la clasificación de frecuencias se utiliza el siguiente convenio: muy frecuentes ($\geq 1/10$); frecuentes ($\geq 1/100$ a $< 1/10$); poco frecuentes ($\geq 1/1.000$ a $< 1/100$); raras ($\geq 1/10.000$ a $< 1/1.000$); muy raras ($< 1/10.000$) y frecuencia no conocida (no puede estimarse a partir de los datos disponibles).

GlaxoSmithKline Argentina S.A.
Claudia A. Scasserra
CO-DIRECTORA TÉCNICA M.P. 18464
APODERADA

Ca

0 777



| Sistema de clasificación de órganos | Reacciones adversas | Frecuencia |
|---|--|--|
| Infecciones e infestaciones | Infección del tracto urinario Sinusitis Nasofaringitis Faringitis Infecciones del tracto respiratorio superior | Frecuentes Frecuentes Frecuentes Frecuentes Frecuentes |
| Trastornos del sistema inmunológico | Reacciones de hipersensibilidad que incluyen: Erupción cutánea Anafilaxia, angioedema y urticaria | Poco frecuentes Raras |
| Trastornos Oculares | Glaucoma | Frecuencia no conocida |
| Trastornos del sistema nervioso | Cefalea Temblor Disgeusia | Frecuentes Poco frecuentes Poco frecuentes |
| Trastornos cardiacos | Fibrilación auricular Taquicardia supraventricular Ritmo idioventricular Taquicardia Extrasístoles supraventricular Palpitaciones | Poco frecuentes Poco frecuentes Poco frecuentes Poco frecuentes Poco frecuentes Poco frecuentes |
| Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos | Tos Dolor orofaríngeo | Frecuentes Frecuentes |
| Trastornos gastrointestinales | Estreñimiento Boca seca | Frecuentes Frecuentes |
| Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo | Erupción cutánea | Poco frecuentes |
| Trastornos renales y urinarios | Retención urinaria Disuria Obstrucción de la vejiga | Raras Raras Raras |

Notificación de sospechas de reacciones adversas

Es importante notificar sospechas de reacciones adversas al medicamento tras su autorización. Ello permite una supervisión continuada de la relación beneficio/riesgo del medicamento.

Se invita a los profesionales de la salud a notificar las sospechas de reacciones adversas a la Dirección Médica de GlaxoSmithKline Argentina S.A. – (011) 4725-8900.

SOBREDOSIFICACIÓN

Es probable que una sobredosis de umeclidinio/vilanterol pueda producir signos y síntomas debidos a la acción de los componentes por separado, consistentes con los efectos adversos conocidos de los antagonistas muscarínicos inhalados (por ejemplo, boca seca, alteraciones en la acomodación visual y taquicardia) o con la sobredosis de otros agonistas β_2 -adrenérgicos (por ejemplo, arritmias, temblor, cefaleas, palpitaciones, náuseas, hiperglucemia e hipocaliemia).

En caso de sobredosis, el paciente debe recibir tratamiento de soporte y, si es necesario, un seguimiento apropiado. Ante la eventualidad de una sobredosificación, concurrir al Hospital más cercano o comunicarse con los Centros de Toxicología:

Hospital de Pediatría Ricardo Gutiérrez: – (011) 4962-6666/2247.

Hospital A. Posadas: – (011) 4654-6648/4658-7777.

- Opcionalmente otros centros de intoxicaciones.

PRESENTACIÓN

Envases conteniendo 30 dosis.

CONSERVACIÓN

Temperatura inferior a 30°C. Si se conserva en la heladera, se debe permitir que el inhalador alcance la temperatura ambiente por lo menos una hora antes de su uso.

GlaxoSmithKline Argentina S.A.
Claudia A. Scasso
CO-DIRECTORA TÉCNICA M.P. 18464
APODERADA

CH

0777



Mantener el inhalador dentro de la bandeja sellada para protegerlo de la humedad y retirar la tapa inmediatamente antes de su primer uso.

Precauciones especiales de conservación

El inhalador debe ser usado dentro de las 6 semanas desde la fecha de apertura de la bandeja.

Escribir la fecha en la cual el inhalador debe desecharse en el espacio designado en la etiqueta. La fecha debe ser agregada tan pronto el inhalador se saque de la bandeja.

MANTENER FUERA DEL ALCANCE DE LOS NIÑOS.

Director Técnico: Eduardo D. Camino - Farmacéutico.

Especialidad medicinal autorizada por el Ministerio de Salud. Certificado N° 57.800

Establecimiento elaborador a granel, acondicionador primario y secundario: Glaxo Operations UK Ltd., Inglaterra. / GlaxoSmithKline LLC, Zebulon, Estados Unidos.

Importado por: **GlaxoSmithKline Argentina S.A.**, Carlos Casares 3690, (B1644BCD) Victoria, Buenos Aires, Argentina.

INFORMACIÓN ADICIONAL PODRÁ SOLICITARSE A DIRECCIÓN MÉDICA DE GlaxoSmithKline Argentina S.A. – (011) 4725-8900.

EMA SmPC Septiembre 2016.

EMA/H/C/002751-PSUSA/10264/201512.

Fecha de última actualización: .../.../... Disp. N°.....

Logo GlaxoSmithKline

Logo Innoviva

G

(Signature)
GlaxoSmithKline Argentina S.A.
Claudia A. Scasserra
CO-DIRECTORA TÉCNICA M.P. 18464
APODERADA