



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

"2015 - Año del Bicentenario del Congreso de los Pueblos Libres"

DISPOSICIÓN N° 8206

BUENOS AIRES, **07 DE OCTUBRE DE 2015.-**
BUENOS AIRES,

VISTO el Expediente N° 1-0047-2001-000308-14-2 del Registro de esta Administración Nacional de Medicamentos, Alimentos y Tecnología Médica (ANMAT), y

CONSIDERANDO:

Que por las presentes actuaciones GLAXO SMITH KLINE S.A. solicita se autorice la inscripción en el Registro de Especialidades Medicinales (en adelante REM) de esta Administración Nacional, de una nueva especialidad medicinal, la que será importada a la República Argentina.

Que el producto a registrar se encuentra autorizado para su consumo público en el mercado interno de por lo menos uno de los países que integran el ANEXO I del Decreto 150/92 (Corresponde al Art. 4º de dicho Decreto).

Que las actividades de importación y comercialización de especialidades medicinales se encuentran contempladas por la Ley 16463 y los Decretos 9763/64, 1890/92, y 150/92 (T.O. Decreto 177/93), y normas complementarias.

Que la solicitud presentada encuadra en el Art. 4º del Decreto 150/92 (T.O. Decreto 177/93).

Que consta la evaluación técnica producida por el Instituto Nacional de Medicamentos (INAME), a través de sus áreas técnicas competentes, el que considera que el solicitante ha reunido las condiciones exigidas por la normativa vigente, contando con laboratorio propio de control de calidad y depósito, y que la indicación,



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

"2015 - Año del Bicentenario del Congreso de los Pueblos Libres"
DISPOSICIÓN N° 8206

posología, vía de administración, condición de venta, y los proyectos de rótulos, de prospectos y de información para el paciente se consideran aceptables.

Que los datos identificatorios característicos a ser transcritos en los proyectos de la Disposición Autorizante y del Certificado correspondiente, han sido convalidados por las áreas técnicas competentes del INAME.

Que el Plan de Gestión de Riesgo, de acuerdo al documento PLAN DE GESTIÓN DE RIESGO_VERSION02.PDF / 0 - 15/07/2015 15:47:53 agregado por el recurrente, se encuentra aprobado por el Departamento de Farmacovigilancia del Instituto Nacional de Medicamentos mediante el expediente nro. 1-47-14790-14-6.

Que la Dirección General de Asuntos Jurídicos de esta Administración Nacional, dictamina que se ha dado cumplimiento a los requisitos legales y formales que contempla la normativa vigente en la materia.

Que corresponde autorizar la inscripción en el REM de la especialidad medicinal objeto de la solicitud.

Que se actúa en virtud de las facultades conferidas por el Decreto 1490/92 y del Decreto 1886/14.

Por ello,

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

DISPONE:

ARTICULO 1º: Autorízase la inscripción en el Registro Nacional de Especialidades Medicinales (REM) de la Administración Nacional de Medicamentos, Alimentos y



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

"2015 - Año del Bicentenario del Congreso de los Pueblos Libres"

DISPOSICIÓN N° 8206

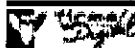
Tecnología Médica de la especialidad medicinal de nombre comercial ANORO® ELLIPTA® y nombre/s genérico/s UMECLIDINIO - VILANTEROL, la que será importada a la República Argentina, de acuerdo a lo solicitado, en el tipo de Trámite N° 1.2.3., por GLAXO SMITH KLINE S.A..

ARTICULO 2º: Autorízase los textos de los proyectos de rótulo/s, de prospecto/s y de información para el paciente que obran en los documentos denominados INFORMACIÓN PARA EL PACIENTE_VERSION01.PDF - 29/11/2014 12:37:55, PROYECTO DE PROSPECTO_VERSION02.PDF / 0 - 14/09/2015 09:04:23, PROYECTO DE RÓTULO DE ENVASE PRIMARIO_VERSION01.PDF - 29/11/2014 12:37:55, PROYECTO DE RÓTULO DE ENVASE SECUNDARIO_VERSION01.PDF - 29/11/2014 12:37:55.

ARTICULO 3º: En los rótulos y prospectos autorizados deberá figurar la leyenda: "ESPECIALIDAD MEDICINAL AUTORIZADA POR EL MINISTERIO DE SALUD, CERTIFICADO N°...", con exclusión de toda otra leyenda no contemplada en la norma legal vigente.

ARTICULO 4º: Con carácter previo a la comercialización del producto cuya inscripción se autoriza por la presente disposición, el titular del mismo deberá notificar a esta Administración Nacional la fecha de inicio de la elaboración o importación del primer lote a comercializar a los fines de realizar la verificación técnica consistente en la constatación de la capacidad de producción.

ARTICULO 5º: Establece que la firma GLAXO SMITH KLINE S.A. deberá cumplir con el informe periódico del Plan de Gestión de Riesgo aprobado por el Departamento de Farmacovigilancia del Instituto Nacional de Medicamentos.





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

"2015 - Año del Bicentenario del Congreso de los Pueblos Libres"

DISPOSICIÓN N° 8206

ARTICULO 6º: En caso de incumplimiento de las obligaciones previstas en el artículo precedente, esta Administración Nacional podrá suspender la comercialización del producto aprobado por la presente disposición, cuando consideraciones de salud pública así lo ameriten.

ARTICULO 7º: La vigencia del Certificado mencionado en el Artículo 1º será por cinco (5) años, a partir de la fecha impresa en el mismo.

ARTICULO 8º: Regístrese. Inscríbese el nuevo producto en el Registro Nacional de Especialidades Medicinales. Notifíquese electrónicamente al interesado la presente disposición y los rótulos y prospectos aprobados. Gírese al Departamento de Registro a los fines de confeccionar el legajo correspondiente. Cumplido, archívese.

EXPEDIENTE N°: 1-0047-2001-000308-14-2



LOPEZ Rogelio Fernando
Administrador Nacional
Ministerio de Salud
A.N.M.A.T.

PCL XL error

Subsystem: KERNEL

Error: IllegalTag

Operator: 0x

Position: 10931

PROYECTO DE PROSPECTO

ANORO® Eliipta® **UMECLIDINIO 55 mcg/VILANTEROL 22 mcg** Polvo para inhalar

Venta Bajo Receta

Industria Inglesa

FÓRMULA CUALI-CUANTITATIVA

Cada dosis de **ANORO® Eliipta®** 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® Eliipta®** 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

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

ACCIÓN FARMACOLÓGICA

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

1

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 102 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 130 ml (p<0,001*) en la semana 24. No hubo evidencia de taquifilaxia en el efecto de ANORO® Ellipta® 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, QTcF) 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

ANORO® Ellipta® 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, ANORO® Ellipta® 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, ANORO® Ellipta® 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:

ANORO® Ellipta® demostró una reducción estadísticamente significativa y clínicamente relevante en la dificultad para respirar evaluada por un aumento en la puntuación focal del

2

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 **ANORO® Ellipta®** (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:

ANORO® Ellipta® 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). **ANORO® Ellipta®** 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 **ANORO® Ellipta®** (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 **ANORO® Ellipta®** 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 **ANORO® Ellipta®** y tiotropio; 49% y 54% para **ANORO® Ellipta®** 55/22 microgramos y 52% y 55% para tiotropio.

Uso de medicación de rescate

ANORO® Ellipta® redujo el uso de medicación de rescate con salbutamol en comparación con placebo y umeclidinio (ver Tabla 1), y el porcentaje de días en los que no se necesitó medicación de rescate (una media de 36,1%) fue mayor en comparación con placebo (una media de 21,7%).

En los tres estudios controlados con comparador activo de 6 meses de duración, **ANORO® Ellipta®** redujo el uso de medicación de rescate con salbutamol en comparación con tiotropio, con reducciones estadísticamente significativas observadas en dos de los tres estudios (ver Tabla 1). En los tres estudios clínicos el porcentaje de días en los que no se necesitó medicación de rescate con **ANORO® Ellipta®** (promedio entre 17,6% y 21,5%) fue mayor que 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

Comparación de tratamientos con ANORO® Ellipta® 55/22 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
ANORO® Ellipta® (N = 413) versus Placebo (N = 280)	167 (128, 207) <0,001	1,2 (0,7; 1,7) <0,001	-5,51 (-7,88; -3,13) <0,001*	-0,8 (-1,3; -0,3) 0,001*
ANORO® Ellipta® (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*
ANORO® Ellipta® (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
ANORO® Ellipta® (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
ANORO® Ellipta® (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
ANORO® Ellipta® (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 ANORO® Ellipta® y proporcionaron evidencias adicionales de la eficacia de ANORO® Ellipta®.

Exacerbaciones de EPOC

ANORO® Ellipta® redujo el riesgo de exacerbaciones en 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.

Resistencia al ejercicio y volúmenes pulmonares

En uno de los dos estudios, **ANORO® Ellipta® 55/22** microgramos 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, **ANORO® Ellipta® 55/22** microgramos 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 **ANORO® Ellipta® 55/22** microgramos y placebo fué 21,9 segundos (p=0,234) en la semana 12.

ANORO® Ellipta® 55/22 microgramos 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, **ANORO® Ellipta® 55/22** microgramos 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 **ANORO® Ellipta®** en los diferentes grupos de la población pediátrica en EPOC (ver **POSOLOGÍA 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 en los 6 días, con una acumulación de hasta 2,4 veces.

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 sustrato de la glicoproteína-P (P-gp) transportadora. Las principales rutas metabólicas de 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 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 aclaramiento 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 aclaramiento 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 y 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 de 65 años con EPOC, y para aquellos menores de 65 años.

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 **ANORO® Ellipta®** 55/22 microgramos una vez al día.

Para mantener la broncodilatación, **ANORO® Ellipta®** debe administrarse una vez al día, a la misma hora del día, cada día. La dosis máxima es una inhalación de **ANORO® Ellipta®** 55/22 microgramos 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 **ANORO® Ellipta®** 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 **ANORO® Ellipta®** en la población pediátrica (menores de 18 años de edad) para la indicación de EPOC.

Modo de administración

ANORO® Ellipta® se administra solo por vía inhalatoria.

Instrucciones de uso:

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 comerse o inhalarse.

Cuando se saca el inhalador por primera vez de la bandeja sellada, estará en la posición "cerrado". No debe abrir el inhalador hasta que esté preparado para inhalar una dosis. Una vez abierto, el inhalador no necesita conservarse en la bandeja de aluminio laminada.

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.

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 cardíacas, por ejemplo fibrilación auricular y taquicardia. Los pacientes con enfermedad cardiovascular clínicamente relevante no controlada fueron excluidos de los 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*).

Hiperglucemia

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

En estudios clínicos con umeclidinio/vilanterol, a la dosis terapéutica recomendada, no se observaron efectos clínicamente relevantes de hiperglucemia. 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 4 veces superior a la dosis terapéutica, no se observaron efectos en el ABC o en la C_{max} de umeclidinio. A dosis 8 veces superiores a la dosis terapéutica, se observó un aumento en el ABC de umeclidinio de aproximadamente 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, 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 trifenílacético 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).

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, 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, 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 en umeclidinio/vilanterol fue nasofaringitis (9%).

Tabla de reacciones adversas

El perfil de seguridad de **ANORO® Ellipta®** 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. 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 de mayor duración, 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).

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 nervioso	Cefalea	Frecuente
Trastornos cardiacos	Fibrilación auricular Taquicardia supraventricular Ritmo idioventricular Taquicardia Extrasístoles supraventricular	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	Poco frecuentes

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.

"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"

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, cefalea, 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. - Optativamente 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.

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

MANTENER FUERA DEL ALCANCE DE LOS NIÑOS.

Director Técnico: Eduardo D. Camino - Farmacéutico.

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

Establecimiento elaborador a granel, acondicionador primario y secundario: Glaxo Operations UK Ltd., Inglaterra.

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 Junio 2014

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

Logo GlaxoSmithKline

Logo Theravance



LOPEZ Rogelio Fernando
Administrador Nacional
Ministerio de Salud
A.N.M.A.T.

SCASSERRA Claudia Alejandra
Apoderada y Co-Directora Técnica
GLAXOSMITHKLINE ARGENTINA SOCIEDAD
ANONIMA

Página 12 de 12

12

PROYECTO DE ROTULO DE ENVASE PRIMARIO

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

Venta Bajo Receta

Industria Inglesa

Posología: Según indicación médica.

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

MANTENER FUERA DEL ALCANCE DE LOS NIÑOS.

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

Director Técnico: Eduardo D. Camino - Farmacéutico.

Elaborado por: Glaxo Operations UK Ltd., Inglaterra.

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

Vencimiento:

Lote:

Envases conteniendo 30 dosis.

Logo GlaxoSmithKline



firma
Digital

LOPEZ Rogelio Fernando
Administrador Nacional
Ministerio de Salud
A.N.M.A.T.



firma
Digital

CAMINO Eduardo Daniel
DIRECTOR TECNICO Y APODERADO
GLAXOSMITHKLINE ARGENTINA S.A.
30-51713003-2

PROYECTO DE ROTULO DE ENVASE SECUNDARIO

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

Venta Bajo Receta

Industria Inglesa

FÓRMULA CUALI-CUANTITATIVA

Cada dosis de **ANORO® Ellipta®** 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.

Posología: Según indicación médica.

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

MANTENER FUERA DEL ALCANCE DE LOS NIÑOS.

Especialidad medicinal autorizada por el Ministerio de Salud. Certificado N°.....
Director Técnico: Eduardo D. Camino - Farmacéutico.
Elaborado por: Glaxo Operations UK Ltd., Inglaterra.
Importado por: **GlaxoSmithKline Argentina S.A.**, Carlos Casares 3690, (B1644BCD)
Victoria, Buenos Aires, Argentina.

Vencimiento:

Lote:

Envases conteniendo 30 dosis.

Logo GlaxoSmithKline



LOPEZ Rogelio Fernando
Administrador Nacional
Ministerio de Salud
A.N.M.A.T.



CAMINO Eduardo Daniel
DIRECTOR TECNICO Y APODERADO
GLAXOSMITHKLINE ARGENTINA S.A.
30-51713003-2



7 de octubre de 2015

DISPOSICIÓN N° 8206

**CERTIFICADO DE INSCRIPCIÓN EN EL REGISTRO
DE ESPECIALIDADES MEDICINALES (REM)**

CERTIFICADO N° 57800

TROQUELES

EXPEDIENTE N° 1-0047-2001-000308-14-2

Datos Identificatorios Característicos de la Forma Farmacéutica

Troquel

UMECLIDINIO 62,5 mcg/dosis COMO UMECLIDINIO BROMURO 74,2 mcg/dosis - VILANTEROL 25 mcg/dosis COMO VILANTEROL TRIFENATATO 40 mcg/dosis - POLVO PARA INHALAR

636900

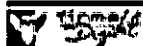
Tel. (+54-11) 4340-0800 - <http://www.anmat.gov.ar> - República Argentina

Tecnología Médica
Av. Belgrano 1480

INAME
Av. Corrientes 21512

INAL
Estados Unidos 25

Edificio Central
Av. de Mayo 869



El presente documento electrónico ha sido firmado digitalmente en los términos de la Ley N° 25.506, el Decreto N° 2628/2002 y el Decreto N° 283/2003.-



BARLARO Claudia Alicia
Bioquímica
Dirección de Gestión de
Información Técnica
A.N.M.A.T.





Buenos Aires, 07 DE OCTUBRE DE 2015.-

DISPOSICIÓN N° 8206

CERTIFICADO DE INSCRIPCIÓN EN EL REGISTRO DE ESPECIALIDADES MEDICINALES (REM)

CERTIFICADO N° 57800

El Administrador Nacional de la Administración Nacional de Medicamentos, Alimentos y Tecnología Médica (ANMAT) certifica que se autorizó la inscripción en el Registro de Especialidades Medicinales (REM), de un nuevo producto con los siguientes datos identificatorios característicos:

1. DATOS DE LA EMPRESA TITULAR DEL CERTIFICADO

Titular de especialidad medicinal: GLAXO SMITH KLINE S.A.

Representante en el país: No corresponde

Nº de Legajo de la empresa: 6557

2. DATOS DE LA ESPECIALIDAD MEDICINAL

Nombre comercial: ANORO® ELLIPTA®

Nombre Genérico (IFA/s): UMECLIDINIO - VILANTEROL

Concentración: 62,5 mcg/dosis - 25 mcg/dosis

Forma farmacéutica: POLVO PARA INHALAR

Fórmula Cualitativa y Cuantitativa por unidad de forma farmacéutica o porcentual

Ingrediente (s) Farmacéutico (s) Activo (s) (IFA)

Tel. (+54-11) 4340-0800 - <http://www.anmat.gov.ar> - República Argentina

Tecnología Médica
Av. Belgrano 1480
(C1093AAP), CABA

INAME
Av. Caseros 2161
(C1264AAD), CABA

INAL
Estados Unidos 25
(C1101AAA), CABA

Edificio Central
Av. de Mayo 869
(C1084AAD), CABA





UMECLIDINIO 62,5 mcg/dosis COMO UMECLIDINIO BROMURO 74,2 mcg/dosis -
VILANTEROL 25 mcg/dosis COMO VILANTEROL TRIFENATATO 40 mcg/dosis

Excipiente (s)

LACTOSA MONOHIDRATO CSP 25 mg
ESTEARATO DE MAGNESIO 200 mcg

Origen y fuente del/de los Ingrediente/s Farmacéutico/s Activo/s: SINTÉTICO O SEMISINTÉTICO

Envase Primario: TIRA ALU/ALU

Contenido por envase primario: 30 DOSIS

Contenido por envase secundario: 30 DOSIS

Otras condiciones de 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.

MANTENER EL INHALADOR DENTRO DE LA BANDEJA SELLADA PARA PROTEGERLO DE LA HUMEDAD Y RETIRAR LA TAPA INMEDIATAMENTE ANTES DE SU PRIMER USO.

Presentaciones: 30

Período de vida útil: 24 MESES

Forma de conservación: Desde 0 °C hasta 30 °C

FORMA RECONSTITUIDA

Tiempo de conservación: No corresponde

Forma de conservación: No corresponde

Condición de expendio: BAJO RECETA

Código ATC: R03AL03

Clasificación farmacológica: AGENTES CONTRA PADECIMIENTOS OBSTRUCTIVOS DE LAS VÍAS RESPIRATORIAS

Tel. (+54-11) 4340-0600 - <http://www.anmat.gov.ar> - República Argentina

Tecnología Médica
Av. Belgrano 1480
(C1093AAP), CABA

INAME
Av. Caseros 2161
(C1264AAD), CABA

INAL
Estados Unidos 25
(C1101AAA), CABA

Edificio Central
Av. de Mayo 869
(C1084AAD), CABA



Vía/s de administración: INHALATORIA (ACCION LOCAL)

Indicaciones: ANORO® Ellipta® está indicado como tratamiento broncodilatador de mantenimiento para aliviar los síntomas de la enfermedad pulmonar obstructiva crónica (EPOC) en pacientes adultos.

3. DATOS DEL ELABORADOR/ES AUTORIZADO/S

Etapas de elaboración de la Especialidad Medicinal:

a) Elaboración hasta el granel y/o semielaborado:

Razón Social	Domicilio de la planta	Localidad	País
GLAXO OPERATIONS UK LTD	PRIORY STREET, WARE	- HERTFORDSHIRE	GRAN BRETAÑA (REINO UNIDO DE GRAN BRETAÑA E IRLANDA DEL NORTE)

b) Acondicionamiento primario:

Razón Social	Domicilio de la planta	Localidad	País
GLAXO OPERATIONS UK LTD	PRIORY STREET, WARE	- HERTFORDSHIRE	GRAN BRETAÑA (REINO UNIDO DE GRAN BRETAÑA E IRLANDA DEL NORTE)

c) Acondicionamiento secundario:

Razón Social	Domicilio de la planta	Localidad	País
GLAXO OPERATIONS UK LTD	PRIORY STREET, WARE	- HERTFORDSHIRE	GRAN BRETAÑA (REINO UNIDO DE GRAN BRETAÑA E IRLANDA DEL NORTE)

d) Control de calidad:

Razón Social	Número de Disposición autorizante	Domicilio de la planta	Localidad	País
GLAXOSMITHKLINE ARGENTINA S.A.	7867/13	CARLOS CASARES 3690	VICTORIA	ARGENTINA

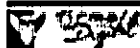
Tel. (+54-11) 4340-0800 - <http://www.anmat.gov.ar> - República Argentina

Tecnología Médica
Av. Belgrano 1480
(C1093AAP), CABA

INAME
Av. Caseros 2161
(C1264AAD), CABA

INAL
Estados Unidos 25
(C1101AAA), CABA

Edificio Central
Av. de Mayo 869
(C1084AAD), CABA





País de origen de elaboración: GRAN BRETAÑA (REINO UNIDO DE GRAN BRETAÑA E IRLANDA DEL NORTE)

País de procedencia del producto: GRAN BRETAÑA (REINO UNIDO DE GRAN BRETAÑA E IRLANDA DEL NORTE)

El presente Certificado tendrá una validez de cinco (5) años a partir de la fecha del mismo.

Expediente Nº: 1-0047-2001-000308-14-2



LOPEZ Rogelio Fernando
Administrador Nacional
Ministerio de Salud
A.N.M.A.T.

Tel. (+54-11) 4340-0800 - <http://www.anmat.gov.ar> - República Argentina

Tecnología Médica
Av. Belgrano 1480
(C1093AAP), CABA

INAME
Av. Caseros 2161
(C1264AAD), CABA

INAL
Estados Unidos 25
(C1101AAA), CABA

Edificio Central
Av. de Mayo 869
(C1084AAD), CABA

