



República Argentina - Poder Ejecutivo Nacional
2020 - Año del General Manuel Belgrano

Disposición

Número:

Referencia: EX-2019-107177171-APN-DGA#ANMAT

VISTO el EX-2019-107177171-APN-DGA#ANMAT del Registro de la Administración Nacional de Medicamentos, Alimentos y Tecnología Médica; y

CONSIDERANDO:

Que por las presentes actuaciones la firma GLAXOSMITHKLINE ARGENTINA S.A., solicita un nuevo laboratorio (Elaborador, Acondicionador primario y secundario) alternativo, país de procedencia y origen alternativo de la Especialidad Medicinal denominada RELVAR ELLIPTA / FUROATO DE FLUTICASONA - VILANTEROL, Forma Farmacéutica y concentración: POLVO PARA INHALAR, FUROATO DE FLUTICASONA 100 mcg – VILANTEROL 25 mcg; FUROATO DE FLUTICASONA 200 mcg – VILANTEROL 25 mcg; aprobado por Disposición autorizante N° 3800/14 y Certificado N° 57.447.

Que las actividades de importación, comercialización y depósito en jurisdicción nacional o con destino al comercio interprovincial de especialidades medicinales se encuentran referidas por la Ley 16.463 y el Decreto 150/92. (t.o.1993)

Que el producto se importará alternativamente de ESTADOS UNIDOS, siendo dicha especialidad medicinal elaborada alternativamente en GlaxoSmithKline LLC. 1011 North Arendell Avenue, Zebulon, NC 27597, Estados Unidos de América., observándose su consumo en ESTADOS UNIDOS, país que integra el Anexo I del Decreto 150/92.

Que la empresa solicitante se encuentra habilitada como importadora de especialidades medicinales por esta Administración Nacional.

Que la Dirección de Evaluación y Registro de Medicamentos y la Dirección de Asuntos Jurídicos han tomado la intervención de su competencia.

Que se actúa en virtud de las facultades conferidas por el Decreto N° 1490/92 y sus modificatorios.

Por ello;

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

DISPONE:

ARTICULO 1º.- Autorízase a la firma GLAXOSMITHKLINE ARGENTINA S.A., a cambiar en forma alternativa el país de procedencia y de origen de la Especialidad Medicinal denominada RELVAR ELLIPTA / FUROATO DE FLUTICASONA - VILANTEROL, Forma Farmacéutica y concentración: POLVO PARA INHALAR, FUROATO DE FLUTICASONA 100 mcg – VILANTEROL 25 mcg; FUROATO DE FLUTICASONA 200 mcg – VILANTEROL 25 mcg; la que en lo sucesivo procederá de ESTADOS UNIDOS DE AMERICA y será elaborada alternativamente en GlaxoSmithKline LLC. 1011 North Arendell Avenue, Zebulon, NC 27597, según consta en el Anexo de Autorización de Modificaciones; Documento IF-2020-25816059-APN-DERM#ANMAT.

ARTICULO 2º.- Los textos de rótulos y prospectos no se modifican de acuerdo a lo expresado en carácter de Declaración Jurada por el solicitante en la página 17 del IF-2019-107580750-APN-DGA#ANMAT.

ARTICULO 3º.- Acéptese el texto del Anexo de Modificaciones, el cual pasa a formar parte integrante de la presente Disposición y el que deberá agregarse al Certificado N° 57.447 en los términos de la Disposición ANMAT N° 6077/97.

ARTICULO 4º.- Regístrese, por mesa de entradas notifíquese al interesado, haciéndole entrega de la presente disposición y Anexo, gírese a la Dirección de Gestión de Información Técnica a los fines de adjuntar al legajo correspondiente, Cumplido, Archívese.

EX-2019-107177171-APN-DGA#ANMAT



República Argentina - Poder Ejecutivo Nacional
2020 - Año del General Manuel Belgrano

Informe

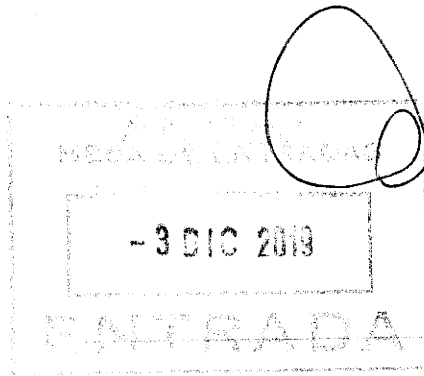
Número:

Referencia: ANEXO DE AUTORIZACION EX-2019-107177171- GLAXO - ANEXO I - Certificado N°57447

Se remiten los presentes actuados con el Anexo de autorización de modificaciones embebido.-

Digitally signed by GESTION DOCUMENTAL ELECTRONICA - GDE
Date: 2020.04.14 20:06:49 -03:00

Digitally signed by GESTION DOCUMENTAL
ELECTRONICA - GDE
Date: 2020.04.14 20:06:01 -03:00



GlaxoSmithKline Argentina S.A.
Carlos Casares 3690
B1644BCD – Victoria
Buenos Aires – Argentina
Tel.: 4725-8975
CUIT: 30-51713003-2
e-mail: direcciontecnica.gsk@gmail.com

CONCEPTO DEL RECIBO: 2505 – NUEVO PAIS DE ORIGEN ALTERNATIVO (NPOA)- ESPECIALIDADES MEDICINALES.
MOTIVO DEL TRÁMITE: Registro de un sitio alternativo de manufactura, acondicionamiento primario y secundario – RELVAR ELLIPTA, Polvo para Inhalar / Furoato de Fluticasona 100 mcg – Vilanterol 25 mcg / Furoato de Fluticasona 200 mcg – Vilanterol 25 mcg, Certificado No. 57447

Buenos Aires, Diciembre 2019

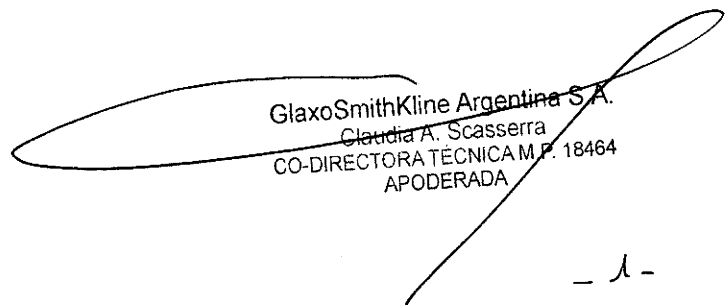
**Al Sr. Administrador Nacional de
A.N.M.A.T.
Dr. Carlos A. Chiale
S _____ / _____ D**

GlaxoSmithKline Argentina S.A., con domicilio en Calle Carlos Casares 3690, Victoria, Pcia. de Bs. As., se dirige a las autoridades de la ANMAT con el fin de solicitar la **aprobación del nuevo sitio de manufactura GLAXOSMITHKLINE LLC** ubicado en **1011 NORTH ARENDELL AVENUE, Zebulon, NC 27597 Estados Unidos de América** para el producto **RELVAR ELLIPTA, Polvo para Inhalar / Furoato de Fluticasona 100 mcg – Vilanterol 25 mcg / Furoato de Fluticasona 200 mcg – Vilanterol 25 mcg.**

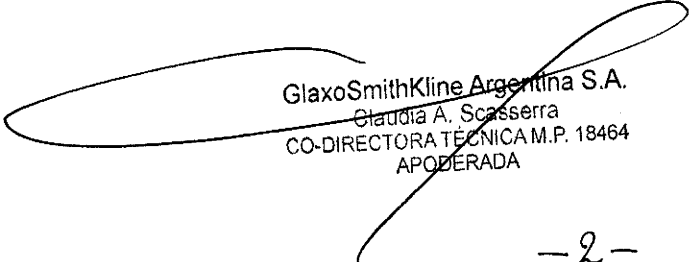
A tal fin adjuntamos:

- Formulario NPOA 5.1
- Ficha de modificaciones.
- Declaración Jurada de rótulos y prospectos.
- Evidencia de comercialización
- Nota aclaratoria
- Copia del Certificado original del producto
- Copia del Certificado de habilitación.
- Constancia de arancel.

Sin otro particular hacemos propicia la ocasión para saludarlo con nuestra consideración más distinguida.


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

**Formulario Nuevo país de origen
alternativo 5.1. del REM.**


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

A N M A T
ADMINISTRACION
NACIONAL DE
MEDICAMENTOS,
ALIMENTOS Y
TECNOLOGIA MEDICA

REGISTRO DE ESPECIALIDADES MEDICINALES

REM

NUEVO PAIS DE ORIGEN ALTERNATIVO

NPOA

FORMULARIO

Nº

5.1




NOMBRE DEL PRODUCTO: RELVAR ELLIPTA

TITULAR: GLAXOSMITHKLINE ARGENTINA S.A.

RESERVADO A.N.M.A.T.		ÍNDICE DE LA PRESENTACIÓN TEMA - DOCUMENTO	Página
1.	Datos del solicitante.		7
1.1	Carácter.		7
1.2.	Datos del titular.		7
2.	Dirección Técnica.		7
3.	Representante legal.		7
4.	Datos del producto.		8
4.1.	Datos del titular del certificado.		8
4.2.	Nombre.		8
4.3	Clasificación farmacológica.		8
4.4.	Aplicación terapéutica.		8
4.5.	Principios activos.		8
4.6.	País de procedencia autorizado.		8
4.7.	País de origen autorizado.		8
4.8.	Nuevo país de procedencia solicitado.		8
4.9.	Nuevo país de origen solicitado.		9
4.10.	Datos del nuevo Laboratorio elaborador solicitado.		9
4.11.	Participación de terceros. (Descripción)		N/A
4.12.	Participación de Terceros. (Contratos)		N/A
5.	Comprobante del pago de arancel.		213-214
6.	Acreditación de la personería del Representante legal o Apoderado.		215-226

1

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

A N M A T ADMINISTRACION NACIONAL DE MEDICAMENTOS, ALIMENTOS Y TECNOLOGIA MEDICA	REGISTRO DE ESPECIALIDADES MEDICINALES REM	FORMULARIO N°	
	NUEVO PAIS DE ORIGEN ALTERNATIVO NPOA	5.1	

NOMBRE DEL PRODUCTO: RELVAR ELLIPTA
TITULAR: GLAXOSMITHKLINE ARGENTINA S.A.

RESERVADO A.N.M.A.T.	ÍNDICE DE LA PRESENTACIÓN TEMA - DOCUMENTO
---------------------------------------	---

	DOCUMENTACION A PRESENTAR SEGÚN DISPOSICION N° 262/95. (Ver Cuadro explicativo para los distintos casos. Página siguiente).	
A	Declaración jurada de que el contenido de rótulos y prospectos es idéntico al de los actualmente autorizados.	16-17
B	Evidencias de comercialización del producto elaborado en el país origen alternativo. (Estuches y prospectos originales).	N/A
C	Copia autenticada del Certificado de Inscripción al Registro de Especialidades Medicinales.	196-209
D	Declaración jurada de que los métodos de elaboración y control, y el período de vida útil son idénticos a los actualmente autorizados.	N/A
E	Aprobación de la planta elaboradora en el país de origen alternativo, por la autoridad sanitaria del país de Anexo I o la Secretaría de Salud de la Argentina.	N/A
F	Copia autenticada del certificado de habilitación como importador.	N/A
G	Método de elaboración.	N/A
H	Métodos de control.	N/A
I	Estudio de estabilidad.	N/A
J	Copia autenticada del certificado de habilitación del Establecimiento.	N/A
K	Evidencias de comercialización en por lo menos un país del Anexo I del producto elaborado en el país de origen alternativo.	18-209
L	Copia autenticada y consularizada del certificado de país de origen.	N/A

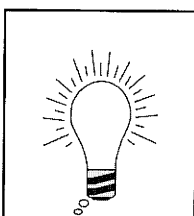
2

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

A N M A T
ADMINISTRACION
NACIONAL DE
MEDICAMENTOS,
ALIMENTOS Y
TECNOLOGIA MEDICA

REGISTRO DE ESPECIALIDADES MEDICINALES
REM
NUEVO PAIS DE ORIGEN ALTERNATIVO
NPOA

FORMULARIO
N°
5.1



REQUERIMIENTOS DE ORDEN LEGAL EN LA PRESENTACION DE LA DOCUMENTACION

1) CONTRATO.

Contrato o nota suscripta por las partes, con certificación de firmas y autenticadas, o con acreditación de la personería de los intervinientes y las copias autenticadas. Debe figurar explícitamente la etapa de la elaboración y/o control de calidad en la que interviene.

2) FORMA EN QUE LOS ADMINISTRADOS DEBERAN ACREDITAR LA PERSONERIA.

Sociedad Anónima y Cooperativa:

- a) Estatuto Social, cuyo objeto la faculte para el acto que pretende realizar.
- b) Acta de Designación de Autoridades, que acredite el cargo del firmante de la solicitud.

Soc. de Responsabilidad Limitada y Sociedad en Comandita por Acciones:

- a) Estatuto Social, cuyo objeto social la faculte para el acto que pretende realizar; y de donde surge la personería del firmante de la solicitud.

Sociedades de Hecho:

- a) La presentación deberá ser suscripta por todos los socios o por apoderado de los mismos, acreditando su identidad.

Personas Individuales:

Deberán suscribir en forma individual la presentación, acreditando su identidad.

Apoderados:

Toda persona física o jurídica puede ser representada por el apoderado, siempre que se cumplan los siguientes requisitos: Poder otorgado ante Escribado Público o de alguna de las formas previstas por los art. 31, 32 y 33 del Decreto 1759/72 (modificado por el 1883/91 reglamentario de la Ley de Procedimientos Administrativos, declarando el apoderado que el mismo se encuentra vigente y donde conste las facultades del poderdante para otorgar el mando.


3) REQUISITOS DE LOS DOCUMENTOS AGREGADOS.

- a) Todos los documentos que se presenten, deberán presentarse en idioma castellano o traducidos por Traductor Público Nacional, debidamente legalizados por el Colegio de Traductores.
- b) Los documentos de origen extranjero, deberán ser legalizados por el Cónsul argentino y por el Ministerio de Relaciones Exteriores, salvo cuando provienen de países signatarios de la Convención de la Haya, identificados por la correspondiente apostilla (Ley 23.458).
- c) Los documentos deberán estar legalizados y acreditarse la personería de todos los contratantes certificadas sus firmas.

4) TODOS LOS DOCUMENTOS MENCIONADOS PRECEDENTEMENTE DEBERAN SER PRESENTADOS EN ORIGINAL O COPIA DEBIDAMENTE AUTENTICADA.



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

A N M A T ADMINISTRACION NACIONAL DE MEDICAMENTOS, ALIMENTOS Y TECNOLOGIA MEDICA	REGISTRO DE ESPECIALIDADES MEDICINALES REM	FORMULARIO N°	
	NUEVO PAIS DE ORIGEN ALTERNATIVO NPOA	5.1	

**CUADRO EXPLICATIVO PARA LOS CASOS POSIBLES
 CORRESPONDIENTES AL FORMULARIO 5.1.
 (DISPOSICION 262/95)**

DISP. 262/95	DE	A	ENCUADRE ACTUAL	ENCUADRE SOLICITADO	DOCUMENTACION A PRESENTAR ITEMS DEL INDICE:
ART. 1°	ANEXO II	ANEXO I	2.2	2.3	A, C, K
	ANEXO I	ANEXO I	2.3	2.3	
	NO ANEXO I NO ANEXO II	ANEXO I	2.6	2.3	
ART. 2°	NO ANEXO I NO ANEXO II	ANEXO II	2.6	2.2	A, B, C, D, E
	ANEXO II	ANEXO II	2.6	2.6	
ART. 4°	ANEXO II (art. 5°)	ANEXO II (art. 5°)	2.5	2.5	A, C, D, E
	NO ANEXO I NO ANEXO II	ANEXO II (art. 5°)	2.6	2.5	
	ANEXO II (art. 3° inc. e)	NO ANEXO I NO ANEXO II	2.2	2.6	
	ANEXO II (art. 5°)	NO ANEXO I NO ANEXO II	2.5	2.6	
	NO ANEXO I NO ANEXO II	NO ANEXO I NO ANEXO II	2.6	2.6	
ART. 5°	ANEXO II (art. 3° inc. e)	ARGENTINA (art. 3°)	2.2	2.1	A, C, D, J
	NO ANEXO I NO ANEXO II	ARGENTINA (art. 3°)	2.6	2.1	
	ANEXO II (art. 5°)	ARGENTINA (art. 5°)	2.5	2.4	
	NO ANEXO I NO ANEXO II	ARGENTINA (art. 5°)	2.6	2.4	
ART. 7°	ARGENTINA (art. 3°)	ANEXO I (art. 4°)	2.1	2.3	A, C, F, K
ART. 8°	ARGENTINA	ANEXO II (art. 3° inc. e)	2.1	2.2	A, C, D, E, F, L
	ARGENTINA (art. 5°)	ANEXO II (art. 5°)	2.4	2.5	
	ARGENTINA (art. 3°)	NO ANEXO I NO ANEXO II	2.1	2.6	
	ARGENTINA (art. 5°)	NO ANEXO I NO ANEXO II	2.4	2.6	

SE PODRA SOLICITAR EN EL MISMO FORMULARIO MAS DE UN NUEVO
 PAIS DE ORIGEN (HASTA TRES), DEBIÉNDOSE EN CADA CASO PAGAR EL
 ARANSEL Y PRESENTAR LA DOCUMENTACION CORRESPONDIENTE.

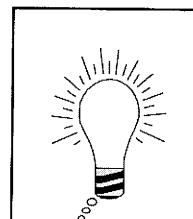
4

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

A N M A T
ADMINISTRACION
NACIONAL DE
MEDICAMENTOS,
ALIMENTOS Y
TECNOLOGIA MEDICA

REGISTRO DE ESPECIALIDADES MEDICINALES
REM
NUEVO PAIS DE ORIGEN ALTERNATIVO
NPOA

FORMULARIO
N°
5.1



OBJETO: Solicitud de autorización para importar una especialidad medicinal de un país de origen alternativo al que figura inscripto en el Registro.
CORRESPONDE A LA DISPOSICION N° 262/95

1.	DATOS DEL SOLICITANTE
1.1.	Carácter: (Laboratorio, farmacia, droguería, Organismo público de salud, Obra Social, representante de empresa extranjera). Laboratorio de Especialidades medicinales representante de empresa extranjera.

- 1.2. Datos del titular:
- 1.2.1. Nombre: GlaxoSmithKline Argentina S.A.
- 1.2.2. N° de legajo: 6.557.
- 1.2.3. Número de expediente de habilitación: 1-47-3.406-16-6.
- 1.2.4. Domicilio Legal: Carlos Casares 3690. Victoria.
- 1.2.4.1. Dirección: Provincia: Buenos Aires
Calle y número: Carlos Casares 3690
Localidad: Victoria Código postal: B1644BCD
1.2.4.2. Teléfono: 4725-8900 Fax: 4725-8977

2.	DIRECCION TECNICA
-----------	--------------------------

2.1. Datos del profesional farmacéutico a cargo de la Dirección Técnica:

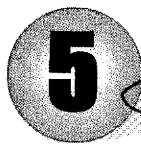
- 2.1.1. Apellido y Nombre: Camino, Eduardo Daniel
- 2.1.2. Documento de Identidad N°: DNI 12.810.424
- 2.1.3. Número de Matrícula: 12.546
- 2.1.4. Expediente de autorización N°: 1-47-25494-07-5

2.2. Datos del profesional farmacéutico a cargo de la Codirección Técnica:

- 2.2.1. Apellido y Nombre: Scasserra, Claudia Alejandra
- 2.2.2. Documento de Identidad N°: DNI N° 22.147.852
- 2.2.3. Número de Matrícula: 18.464
- 2.2.4. Expediente de autorización N°: 1-47-11061-14-9

3.	REPRESENTANTE LEGAL (Apoderado).
-----------	---

- 3.1. Apellido y Nombre: Scasserra, Claudia Alejandra
- 3.2. Expediente de autorización N°: 1-47-11061-14-9
- 3.3. Documento de Identidad N°: DNI 22.147.852

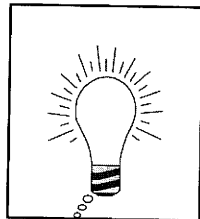


GlaxoSmithKline Argentina S.A.
Claudia A. Scasserra
CO-DIRECTORA TÉCNICA M.P. 18464
APODERADA

A N M A T
ADMINISTRACION
NACIONAL DE
MEDICAMENTOS,
ALIMENTOS Y
TECNOLOGIA MEDICA

REGISTRO DE ESPECIALIDADES MEDICINALES
REM
 NUEVO PAIS DE ORIGEN ALTERNATIVO
NPOA

FORMULARIO
 N°
5.1



4. DATOS DEL PRODUCTO.

4.1. Datos del titular del certificado:

4.1.1. Nombre: GlaxoSmithKline Argentina S.A
 4.1.2. Domicilio Legal:
 4.1.3. Dirección: País: Argentina
 Calle y número: Carlos Casares 3690
 Localidad: Victoria Código postal: B1644BCD
 Teléfono: 4725-8900 Fax: 4725-8977

4.2. Nombre:

4.2.1. Comercial o de marca: **RELVAR ELLIPTA**

4.2.2. Genérico: Furoato de Fluticasona + Vilanterol

4.3. Clasificación farmacológica:
 Agentes contra padecimientos obstructivos de las vías respiratorias. Adrenérgicos en combinación con otras drogas, excepto anticolinérgicos.

4.4. Código ATC (aplicación terapéutica): R03AK10

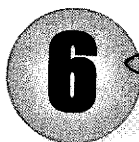
4.5. Principios activos:

4.5.1. Nombre genérico:	4.5.2. Concentración:	4.5.3. Código OPS:
Furoato de Fluticasona + Vilanterol	100 mcg / 25 mcg	
Furoato de Fluticasona + Vilanterol	200 mcg / 25 mcg	

4.6. País de procedencia autorizado: Inglaterra

4.7. País de origen autorizado: Inglaterra

4.8. Nuevo país de procedencia solicitado: **Estados Unidos de América**

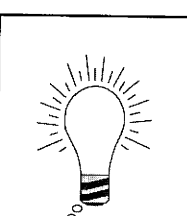


GlaxoSmithKline Argentina S.A.
 Claudia A. Scasserra
 CO-DIRECTORA TÉCNICA M.P. 18464
 APODERADA

A N M A T
ADMINISTRACION
NACIONAL DE
MEDICAMENTOS,
ALIMENTOS Y
TECNOLOGIA MEDICA

REGISTRO DE ESPECIALIDADES MEDICINALES
REM
NUEVO PAIS DE ORIGEN ALTERNATIVO
NPOA

FORMULARIO
N°
5.1



4.9. Nuevo país de origen solicitado: **Estados Unidos de América**
Fabricante: GLAXOSMITHKLINE LLC
Etapas involucradas:
Elaboración, empaque primario y empaque secundario

4.10.1. País de origen: **Estados Unidos de América**

4.10.2. Dirección: País: **Estados Unidos de América**
Calle y número: **1011 North Arendell Avenue**
Localidad: **Zebulon** Código Postal: **NC 27597**
Teléfono: Fax:

4.8'. Nuevo país de procedencia solicitado:

4.9'. Nuevo país de origen solicitado:

4.10'. Datos del nuevo laboratorio elaborador solicitado:

4.10.1'. País de origen:

4.12.2'. Dirección: País:
Calle y número:
Localidad: Código Postal:
Teléfono: Fax:

4.8''. Nuevo país de procedencia solicitado:

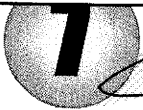
4.9''. Nuevo país de origen solicitado:

4.10''. Datos del nuevo laboratorio elaborador solicitado:

4.10.1''. País de origen:

4.10.2''. Dirección: País:
Calle y número:
Localidad: Código Postal:
Teléfono: Fax:

[Empty rectangular box]

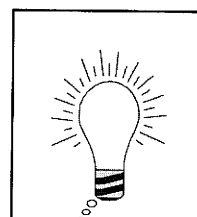


GlaxoSmithKline Argentina S.A.
Claudia A. Scasserra
CO-DIRECTORA TÉCNICA M.P. 18464
APODERADA

A N M A T
ADMINISTRACION
NACIONAL DE
MEDICAMENTOS,
ALIMENTOS Y
TECNOLOGIA MEDICA

REGISTRO DE ESPECIALIDADES MEDICINALES
REM
NUEVO PAIS DE ORIGEN ALTERNATIVO
NPOA

FORMULARIO
N°
5.1



4.11. Participación de terceros.

4.11.1. Empresas participantes en la preparación del medicamento hasta el granel (1):

Etapa A:

Nombre de la Razón Social:

Certificado de habilitación MS N°:

Nombre Director Técnico:

Domicilio:

Teléfono: Fax:

Provincia: Código postal:

Etapa B:

Nombre de la Razón Social:

Certificado de habilitación MS N°:

Nombre Director Técnico:

Domicilio:

Teléfono: Fax:

Provincia: Código postal:

Etapa C:

Nombre de la Razón Social:

Certificado de habilitación MS N°:

Nombre Director Técnico:

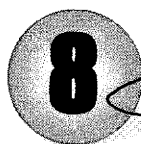
Domicilio:

Teléfono: Fax:

Provincia: Código postal:

(1): Indicar separadamente etapas mecánicas y procesos intermedios

4.11.2. Control analítico del granel (2):

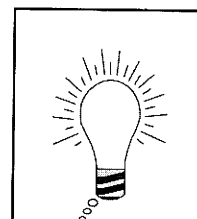


GlaxoSmithKline Argentina S.A.
Claudia A. Szasserra
CO-DIRECTORA TÉCNICA M.P. 18464
APODERADA

A N M A T
ADMINISTRACION
NACIONAL DE
MEDICAMENTOS,
ALIMENTOS Y
TECNOLOGIA MEDICA

REGISTRO DE ESPECIALIDADES MEDICINALES
REM
NUEVO PAIS DE ORIGEN ALTERNATIVO
NPOA

FORMULARIO
N°
5.1



Etapa A:
Nombre de la Razón Social:
Certificado de habilitación MS N°:
Nombre Director Técnico:
Domicilio:
Teléfono: Fax:
Provincia: Código postal:

Etapa B:
Nombre de la Razón Social:
Certificado de habilitación MS N°:
Nombre Director Técnico:
Domicilio:
Teléfono: Fax:
Provincia: Código postal:

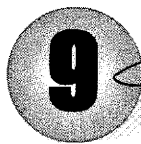
Etapa C:
Nombre de la Razón Social:
Certificado de habilitación MS N°:
Nombre Director Técnico:
Domicilio:
Teléfono: Fax:
Provincia: Código postal:

(2): Indicar separadamente métodos especializados

4.11.3. Fraccionamiento y envasado:

Etapa A:
Nombre de la Razón Social:
Certificado de habilitación MS N°:
Nombre Director Técnico:
Domicilio:
Teléfono: Fax:
Provincia: Código postal:

Etapa B:

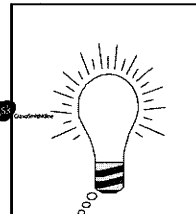


GlaxoSmithKline Argentina S.A.
Claudia A. Scasserra
CO-DIRECTORA TECNICA M.P. 18464
APODERADA

A N M A T
ADMINISTRACION
NACIONAL DE
MEDICAMENTOS,
ALIMENTOS Y
TECNOLOGIA MEDICA

REGISTRO DE ESPECIALIDADES MEDICINALES
REM
NUEVO PAIS DE ORIGEN ALTERNATIVO
NPOA

FORMULARIO
N°
5.1



Nombre de la Razón Social:
Certificado de habilitación MS N°:
Nombre Director Técnico:
Domicilio:
Teléfono: Fax:
Provincia: Código postal:

Etapa C:

Nombre de la Razón Social:
Certificado de habilitación MS N°:
Nombre Director Técnico:
Domicilio:
Teléfono: Fax:
Provincia: Código postal:

4.11.4. Control del producto terminado (3):

Etapa A:

Nombre de la Razón Social:
Certificado de habilitación MS N°:
Nombre Director Técnico:
Domicilio:
Teléfono: Fax:
Provincia: Código postal:

Etapa B:

Nombre de la Razón Social:
Certificado de habilitación MS N°:
Nombre Director Técnico:
Domicilio:
Teléfono: Fax:
Provincia: Código postal:

Etapa C:

Nombre de la Razón Social:
Certificado de habilitación MS N°:
Nombre Director Técnico:
Domicilio:
Teléfono: Fax:
Provincia: Código postal:

(3): Indicar separadamente métodos especializados

10

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

Ficha de modificaciones.



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



Ministerio de Salud
Secretaría de Políticas, Regulación
y Relaciones Sanitarias
A.N.M.A.T.

FICHA DE MODIFICACIONES

Modificación de la especialidad medicinal: **RELVAR ELLIPTA**

Laboratorio: **GlaxoSmithKline Argentina S.A.**

Certificado N°: **57447**

Expediente autorizante: 1-0047-0000-004247-14-1

Expediente de modificación N°:

MODIFICACIÓN DE	<u>APROBACIÓN ANTERIOR</u>	<u>MODIFICACIONES</u>
Nombre	RELVAR ELLIPTA	Sin modificaciones
Concentración/es	100 mcg de Furoato de Fluticasona 25 mcg de Vilanterol 200 mcg de Furoato de Fluticasona 25 mcg de Vilanterol	Sin modificaciones
Presentaciones	Envases conteniendo 14 y 30 dosis	Sin modificaciones
Fabricación (Laboratorio)	GLAXO OPERATIONS UK LTD. Priory Street, Ware, Hertfordshire, Código Postal SG12 0DJ, Inglaterra.	GLAXO OPERATIONS UK LTD. Priory Street, Ware, Hertfordshire, Código Postal SG12 0DJ, Inglaterra. GLAXOSMITHKLINE LLC 1011 NORTH ARENDELL AVENUE, Zebulon, NC 27597 Estados Unidos de América
Procedencia	Inglaterra	Inglaterra Estados Unidos de América
Condición de venta	Venta bajo receta	Sin modificaciones
Categoría	Especialidad Medicinal	Sin modificaciones
Titular	GlaxoSmithKline Argentina S.A.	Sin modificaciones
Fórmula Cualitativa / Cuantitativa	Generico/s: FUROATO DE FLUTICASONA 100 mcg, VILANTEROL 25 mcg. Excipientes: ESTEARATO DE MAGNESIO 125 mcg, LACTOSA MONOHIDRATO 25 mg. Generico/s: FUROATO DE FLUTICASONA 200 mcg, VILANTEROL 25 mcg. Excipientes: ESTEARATO DE MAGNESIO 125 mcg, LACTOSA MONOHIDRATO 25 mg.	Sin modificaciones GlaxoSmithKline Argentina S.A. Claudia A. Scasserra CO-DIRECTORA TÉCNICA M.P. 18464 APODERADA
Empaque primario	El inhalador contiene 2 tiras de foil de aluminio, una conteniendo el furoato de fluticasona y otra conteniendo el vilanterol	Sin modificaciones



Ministerio de Salud
Secretaría de Políticas, Regulación
y Relaciones Sanitarias
A.N.M.A.T.

Vida útil	24 meses, una vez abierto el inhalador 6 semanas	Sin modificaciones
Condición de Conservación	Almacenar a temperatura hasta 25° 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. Una vez abierto, el vencimiento del inhalador es de 6 semanas. Conservar en el empaque original para protegerlo de la humedad.	Sin modificaciones

Firma del Director Técnico

Firma del Apoderado

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

Declaración jurada

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

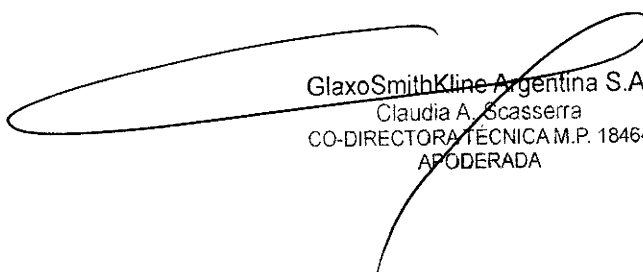


GlaxoSmithKline Argentina S.A.
Carlos Casares 3690
B1644BCD – Victoria
Buenos Aires – Argentina
Tel.: 4725-8975
CUIT: 30-51713003-2
e-mail: direcciontecnica.gsk@gmail.com

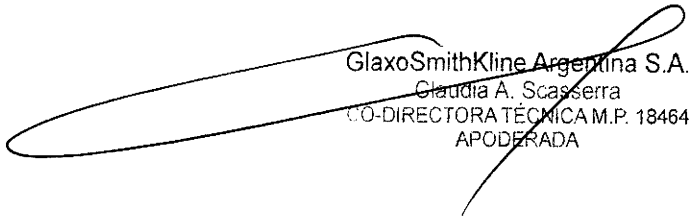
Buenos Aires, Diciembre 2019

DECLARACIÓN JURADA

Por la presente **GlaxoSmithKline Argentina S.A.**, con domicilio en Carlos Casares 3690, (B1644BCD), Victoria, Partido de San Fernando, Provincia de Buenos Aires, declara que el contenido del texto de rótulos y de prospectos no se modifica, siendo idénticos a los autorizados a la fecha de la presente solicitud.


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

CPP (evidencia de comercialización)


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

APOSTILLE

(Convention de La Haye du 5 octobre 1961)

1. Country: United States of America

This public document

2. has been signed by Andrei Perlloni

3. acting in the capacity of Branch Chief, Office of Drug Security, Integrity & Response

4. bears the seal/stamp of U.S. Department of Health and Human Services

Certified

5. at Washington, D.C.

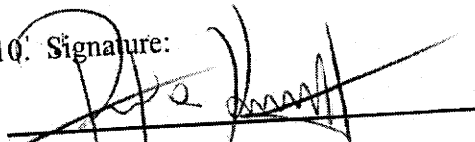
6. the twenty-third of July, 2019

7. by Assistant Authentication Officer, United States Department of State

8. No. 19049797-8


9. Seal/Stamp:

10. Signature:


Patrick O. Hatchett

JORGE D. di LELLO

ESCRIBANO


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

United States Food and Drug Administration
Center for Drug Evaluation and Research

10903 New Hampshire Ave, Silver Spring, MD 20993, United States of America
 CDREExportCertificateProgram@fda.hhs.gov - Telephone (301) 796-4950
Certificate of a Pharmaceutical Product - Approved Drug Product

Certificate Number: V2DN-DVXC
 Importing Country: ARGENTINA

Certificate Issue Date: July 10, 2019

Certificate Expiration Date: July 09, 2021
 Exporting Country: UNITED STATES OF AMERICA

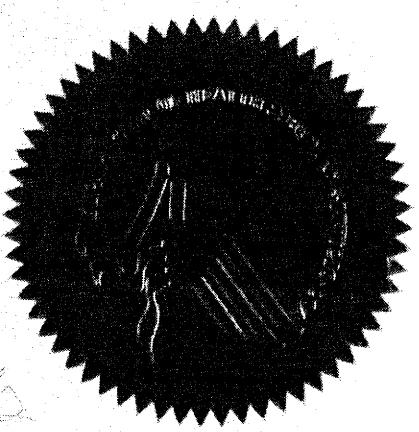
1	Drug Trade Name, International or National non-proprietary name (as applicable) & dosage form: BREO ELLIPTA, Inhalant
1.1	Active ingredient(s) and amount(s) per unit dose (complete quantitative composition is preferred): vilanterol inhalation powder 25 MCG; fluticasone furate 200 MCG
1.2	Is this product licensed to be placed on the market for use in the exporting country? Yes
1.3	Is this product actually on the market in the exporting country? Yes
2.A.1	Product license number & date of issue: 204275 05/10/2013
2.A.2	Product license holder name & address: GlaxoSmithKline Intellectual Property Ltd, England d.b.a., 980 Great West Road, Brentford, Middlesex TW8 9GS UNITED KINGDOM
2.A.3	Status of Product license holder: Neither
2.A.3.1	Manufacturer name & address: GLAXOSMITHKLINE LLC, 1011 NORTH ARENDELL AVENUE, Zebulon, NC 27597 United States of America
2.A.4	Is a summary basis for approval appended? Yes
2.A.5	Is the attached product information, complete and consonant with the license? Yes
2.A.6	Applicant name & address for certificate (if different from the license holder): GLAXOSMITHKLINE, 1250 S. COLLEGEVILLE RD, UP4-1136, Collegeville, PA 19426 United States of America
2.B.4	Remarks: Packaging Facility: GLAXOSMITHKLINE LLC, 1011 NORTH ARENDELL AVENUE, Zebulon, NC 27597
3.	Does the certifying authority arrange for periodic inspection of the manufacturing plant in which the dosage form is produced? Yes
3.1	Periodicity of routine inspections (years): Pursuant to section 510(b)(3) of the Federal Food, Drug & Cosmetic Act. Inspections will occur in accordance with a risk-based schedule
3.2	Has the manufacture of this type of dosage form been inspected? Yes
3.3	Do the facilities and operations conform to GMPs as recommended by the WHO? (GMPs including 21 Code of Federal Regulations parts 210, 211, or ICH Q7A): Yes, at time of inspection, site complies with FDA cGMP
3.4	Does the information submitted by the applicant satisfy the certifying authority on all aspects of the manufacture of the product undertaken by another party? Yes

Andrei Perloni

Andrei Perloni, Branch Chief
 Drug Import Export Compliance Branch
 Division of Global Drug Distribution and Policy
 Office of Drug Security, Integrity & Response

This certificate conforms to the format recommended by the World Health Organization format revised October 1, 1997. Website: www.who.int

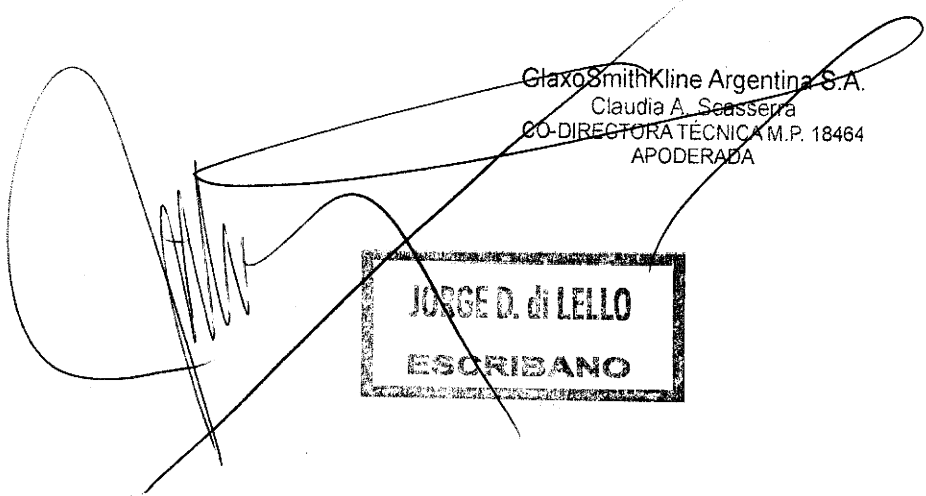
MIRIAM
 TRADU
 ID:
 MAT. T9 IX - F
 INSCRIF



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


D00154580

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



JORGE D. di LELLO
ESCRIBANO

Artwork copyright is the property of the GSK Group of Companies. All suppliers providing a service to GSK for printed components of any description must ensure that they have a license for all fonts / software used in conjunction with GSK artwork. The distribution and use of fonts / software without a license constitutes an intellectual property infringement. GSK will not accept any liability for the breach of third party intellectual property rights by printed component suppliers. The GSK certification / audit process requires suppliers to declare that they do not use unlicensed fonts / software and may require the supplier to produce evidence of such license to GSK.

Version: 1																										
Harmony AMS Artwork Information Panel																										
Manufacturing Site Number: 10000000149208																										
Manufacturing Site(s): GSK ZEBULON UNITED STATES																										
Product Market Trade Name: Breo																										
Approving Market(s): United States-USA																										
Print Process: N/A																										
Colour Standard Reference: N/A																										
Technical Drawing (Do NOT include version number): JMM045																										
Material Spec. (Do NOT include version number): TS-000631																										
Material Type:	N/A																									
<table border="1"> <tr> <th>Color</th> <th>Value</th> <th>Value</th> <th>Value</th> </tr> <tr> <td>BLACK</td> <td></td> <td>288</td> <td></td> </tr> <tr> <td>2905</td> <td></td> <td>116</td> <td></td> </tr> <tr> <td>1505</td> <td></td> <td></td> <td></td> </tr> <tr> <td></td> <td></td> <td></td> <td></td> </tr> <tr> <td></td> <td></td> <td></td> <td></td> </tr> </table>			Color	Value	Value	Value	BLACK		288		2905		116		1505											
Color	Value	Value	Value																							
BLACK		288																								
2905		116																								
1505																										
<table border="1"> <tr> <th>Color</th> <th>Value</th> <th>Value</th> <th>Value</th> </tr> <tr> <td></td> <td></td> <td></td> <td></td> </tr> <tr> <td></td> <td></td> <td></td> <td></td> </tr> <tr> <td></td> <td></td> <td></td> <td></td> </tr> <tr> <td></td> <td></td> <td></td> <td></td> </tr> </table>			Color	Value	Value	Value																				
Color	Value	Value	Value																							
Body Text Size: 4.0pt																										
Smallest Text Size: 4.0pt																										
Leading: 4.0pt																										
Horizontal Scale: 87%																										
Microtext: N																										
Additional Info (1): N/A																										
Additional Info (2): N/A																										
Additional Info (3): N/A																										

200 mm Measuring Bar

If an e-banner DOES NOT appear on the top of this document, THEN this document has NOT been printed from the Harmony system.

IMPORTANT

GSK LOC is responsible to approve the change documentation, artwork brief and final artwork, ensuring that it is accurate, consistent and complete.

GSK SDC is responsible for site technical requirements and pre-press suitability.

GSK Market is responsible to advise SDC when changes required impact the following:

Formulation
Tablet embossing
Storage conditions
Shelf Life

NOTE TO MARKET

Local approvers must ensure that trade mark and copyright statements included in the brief comply with guidance provided by Legal: Global Trade Marks.

UNITED STATES


Market Additional Artwork Information Panel

Vendor to supply GS1 Databar with correct Bar Width Reduction:

Scan Data:
01 00301730882103


Encoded Data:
00301730882103

X-dimension:
10mil (.010")

NDC 0173-0982-10 

Rx Only

BREO ELLIPTA 200/25
(fluticasone furoate 200 mcg and vilanterol 25 mcg inhalation powder)

200 mcg/25 mcg 

FOR ORAL INHALATION ONLY

BREO ELLIPTA contains a full strength of 30 inhalers each. Each inhaler on one strip contains 200 mcg of fluticasone furoate and 25 mcg of vilanterol. Each inhaler on the other strip contains 25 mcg of fluticasone furoate and 200 mcg of vilanterol.

Always use only as directed by your doctor.


BREO ELLIPTA should be accepted by Patient Incentives centrally for further information.

If you open and close the cap without inhaling the medicine, you will lose the dose.

Always use the inhaler correctly when opening the cap and inhaling. See the patient leaflet for more information.

Store at controlled room temperature between 15°C and 25°C (59°F and 77°F). Excursions permitted from 5°C to 30°C (41°F to 86°F). See USP Controlled Room Temperature. Store in a dry place away from heat and light.

Product of GSK



1 ELLIPTA Inhaler containing
30 doses (60 inhalations total)
GSK/SmithKline, 877, MC 2794

INNOVIA

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

MIRIAM F.
 TRADUCTORA
 IDIOMAS
 MAT. Tº IX - Fº 2
 INSCRIP. C.º

F. WACHTEL
 DIRECTORA PÚBLICA
 IDIOMAS INGLÉS
 Nº 277 CAPITAL FEDERAL
 C.T.P.C.B.A. Nro. 240

Version: 2

Harmony AMS
 Anwork Information Panel
 Manufacturing Site Number:
 1000000149210
 Manufacturing Site(s):
 GSK_ZEBULON_UNITED STATES
 Product Market Trade Name:
 Breo
 Approving Market(s):
 United States-USA
 Print Process:
 N/A
 Colour Standard Reference:
 N/A
 Technical Drawing or other technical drawing:
 10003255
 National Spec. or other technical drawing:
 TS-000055
 Material Type:
 N/A

200 mm Measuring Bar

BLACK	116
1925	288
2005	VARNISH

Body Text Size:
 7 pt
 Smallest Text Size:
 6 pt
 Lining:
 0 pt
 Horizontal Scale:
 100%
 Microtext:
 Y
 Additional Info (1):
 N/A
 Additional Info (2):
 N/A
 Additional Info (3):
 N/A

NOTE TO MARKET

Local approvers must ensure that trade mark and copyright statements included in the brief comply with guidance provided by Legal: Global Trade Marks.

IMPORTANT

GSK LDC is responsible to approve the change documentation, artwork brief and final artwork, ensuring that it is accurate, consistent and complete. GSK SDC is responsible for site technical requirements and pre-press suitability. GSK Market is responsible to advise SDC when changes required impact the following:

Formulation, Tablet Embossing, Storage conditions and Shelf Life

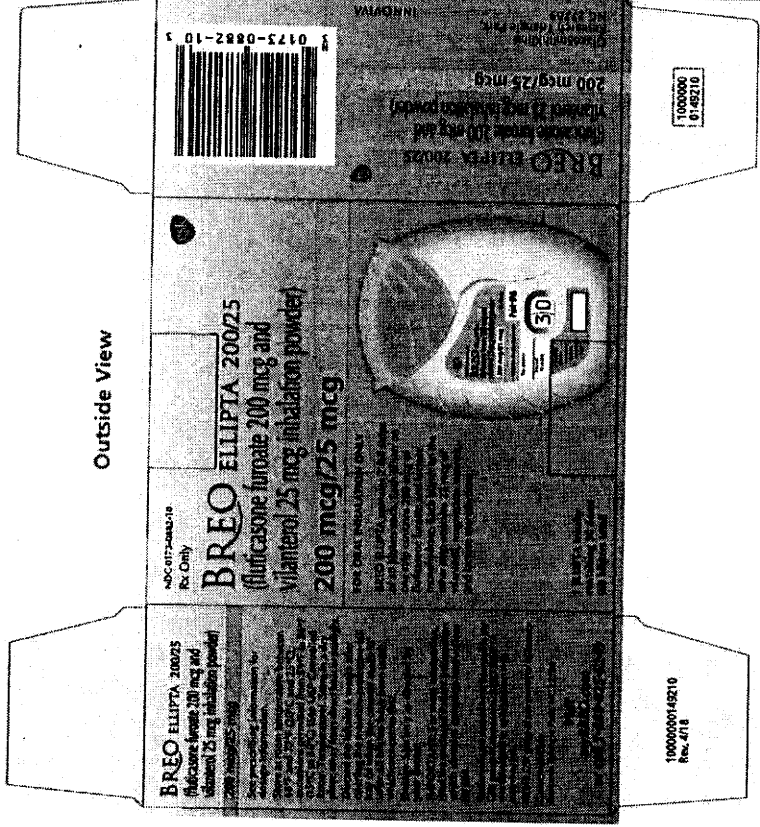
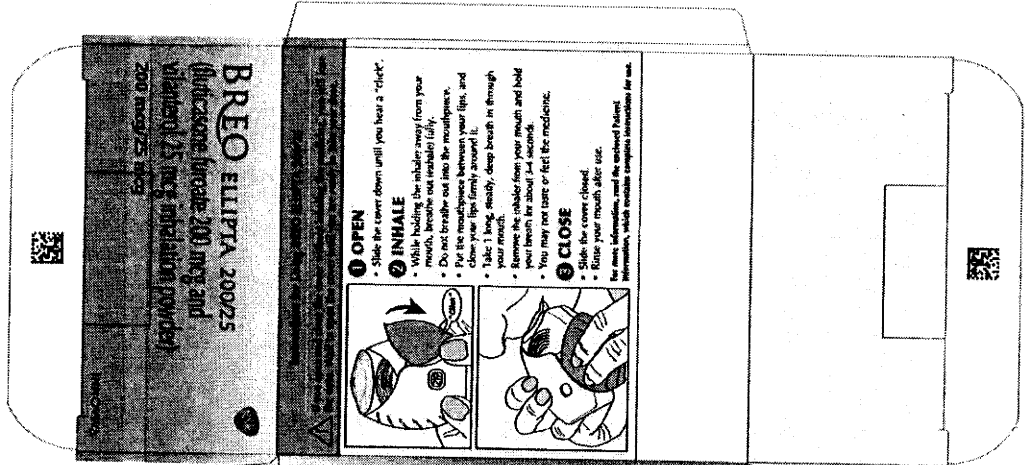


IMAGE RESOLUTION

GSK is aware that the resolution of the colour or grayscale image is less than 300 dpi, which is acceptable for printing.



JORSE D. di LELLO
ESCRIBANO

Gla SmithKline Argentina S.A
 Claudia A. Scarserra
 CO-DIRECTORA TECNICA M.P. 18464
 PODERADA

CONFIDENTIAL

P.1. Description and Composition of the Drug Product_Fluticasone Furoate/Vilanterol Inhalation Powder

Breo® Ellipta®

DESCRIPTION AND COMPOSITION OF THE DRUG PRODUCT

1. DESCRIPTION

The drug product is a plastic inhaler with a light grey body, a pale blue mouthpiece cover and a dose counter, packed in a foil tray which contains a desiccant packet. The tray is sealed with a peelable lid. The inhaler contains two strips of either 30 or 14 regularly distributed blisters, each containing a white powder.

The commercial product (30 blister) and sample/institutional pack (14 blister) are available for the treatment of asthma and COPD indications. The strength combination is as follows:

- 200 microgram fluticasone furoate and 25 microgram of vilanterol (as trifenate) per inhalation, hereafter referred to as Fluticasone Furoate/Vilanterol Inhalation Powder 200/25 microgram.

2. COMPOSITION

The complete statement of the components and quantitative composition of Fluticasone Furoate/Vilanterol Inhalation Powder is given in Table 1.

WACHTEL
DRA PÚBLICA
A INGLÉS
77 CAPITAL FEDERAL
R.C.B.A. Nro. 2429

MIRIAM F. V.
TRADUCTOR
IDIOMA
MAT. Tº IX - Pº 277
INSCRIP. C.T.F.

-1-
GlaxoSmithKline Argentina S.A.
Claudia A. Scassetta
CO-DIRECTORA TÉCNICA M.P. 18464
APODERADA

CONFIDENTIAL

P.1. Description and Composition of the Drug Product_Fluticasone Furoate/Vilanterol Inhalation Powder

Table 1 Composition of Fluticasone Furoate/Vilanterol Inhalation Powder 200/25 microgram

Inhalation Powder Strength Component	200/25 mcg		Function	Reference to Standard
	Quantity (per 12.5 mg blister ¹)			
Fluticasone Furoate Blister Strip Fluticasone furoate micronised ² Lactose monohydrate	200 mcg To 12.5 mg		Active Diluent/Carrier	GlaxoSmithKline ³ JP, Ph. Eur and USP/NFs ⁵
Vilanterol Blister Strip Vilanterol trifenate micronised ² Magnesium stearate Lactose monohydrate	40 mcg ⁴ 125 mcg To 12.5 mg		Active Stabiliser Diluent/Carrier	GlaxoSmithKline ³ JP, Ph. Eur and USP/NFs ⁵ JP, Ph. Eur and USP/NFs ⁵

Notes:

mcg= microgram

1. A manufacturing overage of up to 8% of each dry powder blend may be included in the final product.
2. The quantity of each drug may be adjusted to reflect the assigned purity of the input drug substances.
3. Details of the specification(s) of the active ingredient(s) are provided in S.4.1. Specifications.
4. 40 microgram of vilanterol trifenate is equivalent to 25 microgram of vilanterol.
5. Excipients comply with JP, Ph. Eur and USP/NF and additional tests to ensure the quality for inhaled use. Details of the specification are provided in P.4.1 Specification.

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

JORGE D. di LELLO
ESCRIBANO

CONFIDENTIAL

P.1. Description and Composition of the Drug Product_Fluticasone Furoate/Vilanterol Inhalation Powder

2.1. Overage

A manufacturing overage of up to 8% of both drug blends may be included in the final product to compensate for drug losses during blister filling.

3. STABILITY SUMMARY AND CONCLUSIONS

A shelf-life of 24 months is applied to the product when stored under the following conditions:

Store at 25°C (77°F); excursions permitted 15 to 30°C (59 to 86°F)
[See USP Controlled Room Temperature]

Following removal of the tray the product may be stored for a maximum period of 6 weeks when stored under the following recommended storage:

Store at 25°C (77°F); excursions permitted 15 to 30°C (59 to 86°F)
[See USP Controlled Room Temperature]

MIRIAM
TRADUC
IDIC
MAT. Tº IX - Fº
INSCRIP.º

ACHTEL
A PÚBLICA
INGLES
CAPITAL FEDERAL
C.B.A. Nro. 2420

- 3 -
GlaxoSmithKline Argentina S.A.
Claudia A. Scasserra
CO-DIRECTORA TÉCNICA M.P. 18464
APODERADA

HIGHLIGHTS OF PRESCRIBING INFORMATION
These highlights do not include all the information needed to use BREO ELLIPTA safely and effectively. See full prescribing information for BREO ELLIPTA.

BREO ELLIPTA (fluticasone furoate and vilanterol inhalation powder), Inhaler USP, Approved 2013

RECENT MAJOR CHANGES
Warnings and Precautions, Glaucoma and Cataracts (5.14) 12/8/19
Warnings and Precautions, Hypoglycemia and Hypokalemia (5.16) 12/8/19

INDICATIONS AND USAGE
BREO ELLIPTA is a combination of fluticasone furoate, an inhaled corticosteroid (ICS), and vilanterol, a long-acting beta₂-adrenergic agonist (LABA), indicated for:
• Long-term, once-daily, maintenance treatment of airflow obstruction and chronic bronchitis and/or emphysema in patients with chronic obstructive pulmonary disease (COPD) (5.1)
• Once-daily treatment of asthma in patients aged 18 years and older. (1.2)

Important Limitation of Use: Not indicated for relief of acute bronchospasm (1.1, 1.2, 2.2)

DOSE AND ADMINISTRATION
• For oral inhalation only (2)
• Maintenance treatment of COPD: 1 inhalation of BREO ELLIPTA 100/25 once daily (2.1)
• Asthma: 1 inhalation of BREO ELLIPTA 100/25 or BREO ELLIPTA 200/25 once daily (2.2)

DOSE FORMS AND STRENGTHS
Inhalation powder: Each blister containing 1 foil blister strip of powder formulation for oral inhalation. One strip contains fluticasone furoate 100 or 200 mcg per blister and the other contains vilanterol 25 mcg per blister. (2)

CONTRAINDICATIONS
• Primary treatment of status asthmaticus or other acute episodes of COPD or asthma requiring intensive measures. (5)
• Severe hypersensitivity to milk proteins or any ingredients. (5)

WARNINGS AND PRECAUTIONS
• LABA monotherapy increases the risk of serious asthma-related events. (5.1)
• Do not use to abruptly discontinue COPD or asthma. Do not use to treat acute symptoms. (11)
• Do not use in combination with an additional medicine containing a LABA because of risk of overdose. (5.2)
• Coughs after use indicate irritation of the mouth and pharynx may occur. Monitor patients periodically. Advise the patient to rinse his/her mouth with water without swallowing after inhalation to help reduce the risk. (5.4)
• Increased risk of pneumonia in patients with COPD. Monitor patients for signs and symptoms of pneumonia. (5.5)
• Potential worsening of infection (e.g., existing tuberculosis, fungal, bacterial, viral, or parasitic infections, or other herpes simplex). Use with caution in patients at risk these infections. More serious or even fatal course of infection or death can occur in susceptible patients. (5.6)

• Risk of impaired adrenal function when transitioning from systemic corticosteroids. These patients slowly from systemic corticosteroids if transitioning to BREO ELLIPTA. (5.7)
• Hypocalemia and adrenal suppression may occur with very high dosages or at the regular dosage in susceptible individuals. If such changes occur, discontinue BREO ELLIPTA therapy. (5.8)
• If paroxysmal bronchospasm occurs, discontinue BREO ELLIPTA and initiate alternative therapy. (5.10)
• Use with caution in patients with cardiac arrhythmias because of beta-adrenergic stimulation. (5.12)
• Asthma exacerbations have occurred shortly and periodically thereafter. (5.13)
• Glaucoma and cataracts may occur with long-term use of ICS. Consider referral to an ophthalmologist in patients who develop ocular symptoms or use BREO ELLIPTA long-term. (5.14)
• Use with caution in patients with convulsive disorders, hypocalcemia, diabetes mellitus, and osteoporosis. (5.15)
• Increased blood glucose levels have been reported. Also, be alert to hypokalemia. (5.16)

ADVERSE REACTIONS
• COPD: Most common adverse reactions (incidence ≥3%) are nasopharyngitis, upper respiratory tract infection, headache, oral candidiasis, back pain, pneumonia, bronchitis, sinusitis, cough, upper respiratory tract infection, influenza, pharyngitis, and sinusitis. (6.1)
• Asthma: Most common adverse reactions (incidence ≥3%) are nasopharyngitis, oral candidiasis, headache, influenza, upper respiratory tract infection, bronchitis, sinusitis, cough, pharyngitis, and sinusitis. (6.2)

To report SUSPECTED ADVERSE REACTIONS, contact GlaxoSmithKline at 1-800-428-6149 or FDA at 1-800-FDA-1088 or www.fda.gov/medwatch.

DRUG INTERACTIONS
• Strong CYP3A4 inhibitors (e.g., ketoconazole): Use with caution. May cause systemic corticosteroid and cardiovascular effects. (5.2)
• Monoamine oxidase inhibitors and cyclic antidepressants: Use with extreme caution. May potentiate effect of vilanterol on vascular system. (5.2)
• Data show that use with cardiac, may block pharmacodynamic effects of beta-agonists and produce acute bronchospasm. (5.3)
• Diuretics: Use with caution. Electrolyte changes and/or hypokalemia is associated with some potassium-sparing diuretics may worsen with concomitant beta-agonists. (7.4)

USE IN SPECIFIC POPULATIONS
• **Hepatic Impairment:** Fluticasone furoate systemic exposure may increase in patients with moderate or severe impairment. Monitor for systemic corticosteroid effects. (8.6, 12.3)

See 17 for PATIENT COUNSELING INFORMATION and FDA-approved patient labeling.

Revised: 12/8/19

FULL PRESCRIBING INFORMATION: CONTENTS

- 1 INDICATIONS AND USAGE
- 1.1 Maintenance Treatment of Chronic Obstructive Pulmonary Disease
- 1.2 Treatment of Asthma
- 2 DOSE AND ADMINISTRATION
- 2.1 Chronic Obstructive Pulmonary Disease
- 2.2 Asthma
- 3 DOSE FORMS AND STRENGTHS
- 4 CONTRAINDICATIONS
- 5 WARNINGS AND PRECAUTIONS
- 5.1 Serious Asthma-Related Events - Hospitalizations, Intubations, Death
- 5.2 Potential Worsening of Infection (e.g., existing tuberculosis, fungal, bacterial, viral, or parasitic infections, or other herpes simplex)
- 5.3 Use with Caution in Patients at Risk These Infections
- 5.4 Increased Risk of Pneumonia in Patients with COPD
- 5.5 Monitor Patients for Signs and Symptoms of Pneumonia
- 5.6 Potential Worsening of Infection (e.g., existing tuberculosis, fungal, bacterial, viral, or parasitic infections, or other herpes simplex)
- 5.7 Use with Caution in Patients at Risk These Infections
- 5.8 More Serious or Even Fatal Course of Infection or Death Can Occur in Susceptible Patients
- 5.9 Risk of Impaired Adrenal Function when Transitioning from Systemic Corticosteroids
- 5.10 Hypocalemia and Adrenal Suppression
- 5.11 Hypocalcemia and Osteoporosis
- 5.12 Hypertension and Cardiovascular Effects
- 5.13 Asthma Exacerbations
- 5.14 Glaucoma and Cataracts
- 5.15 Increased Blood Glucose Levels
- 5.16 Hypokalemia
- 5.17 Effect on Growth

- 5.14 Glaucoma and Cataracts
- 5.15 Increased Blood Glucose Levels
- 5.16 Hypokalemia
- 5.17 Effect on Growth
- 6 ADVERSE REACTIONS
- 6.1 COPD
- 6.2 Asthma
- 7 DRUG INTERACTIONS
- 7.1 Inhibitors of CYP3A4
- 7.2 Monoamine Oxidase Inhibitors and Cyclic Antidepressants
- 7.3 Beta-Blockers
- 7.4 Diuretics
- 8 USE IN SPECIFIC POPULATIONS
- 8.1 Pregnancy
- 8.2 Lactation
- 8.3 Pediatric Use
- 8.4 Geriatric Use
- 8.5 Hepatic Impairment
- 8.6 Renal Impairment
- 9 OVERDOSAGE
- 9.1 Fluticasone Furoate
- 9.2 Vilanterol
- 10 CLINICAL PHARMACOLOGY
- 10.1 Mechanism of Action
- 10.2 Pharmacokinetics
- 10.3 Pharmacodynamics
- 11 NONCLINICAL TOXICOLOGY
- 11.1 Carcinogenicity, Mutagenicity, Impairment of Fertility
- 11.2 CLINICAL STUDIES
- 11.3 Chronic Obstructive Pulmonary Disease
- 11.4 Asthma
- 12 HOW SUPPLIED/STORAGE AND HANDLING
- 13 PATIENT COUNSELING INFORMATION

FULL PRESCRIBING INFORMATION

1 INDICATIONS AND USAGE

1.1 Maintenance Treatment of Chronic Obstructive Pulmonary Disease

BREO ELLIPTA 100/25 is indicated for the long-term, once-daily, maintenance treatment of airflow obstruction in patients with chronic obstructive pulmonary disease (COPD), including chronic bronchitis and/or emphysema. BREO ELLIPTA 100/25 is also indicated to reduce exacerbations of COPD in patients with a history of exacerbations. BREO ELLIPTA 100/25 once daily is the only strength indicated for the treatment of COPD.

Important Limitation of Use

BREO ELLIPTA is NOT indicated for the relief of acute bronchospasm.

1.2 Treatment of Asthma

BREO ELLIPTA is indicated for the once-daily treatment of asthma in patients aged 18 years and older. BREO ELLIPTA should be used for patients not adequately controlled on a long-term asthma control medication such as an inhaled corticosteroid (ICS) or whose disease warrants initiation of treatment with both an ICS and long-acting beta₂-adrenergic agonist (LABA).

Important Limitation of Use

BREO ELLIPTA is NOT indicated for the relief of acute bronchospasm.

2 DOSE AND ADMINISTRATION

BREO ELLIPTA should be administered as 1 inhalation once daily by the orally inhaled route only.

BREO ELLIPTA should be used at the same time every day. Do not use BREO ELLIPTA more than 1 time every 24 hours.

After inhalation, the patient should rinse his/her mouth with water without swallowing to help reduce the risk of oropharyngeal candidiasis.

- 10 OVERDOSAGE
- 10.1 Fluticasone Furoate
- 10.2 Vilanterol
- 11 DESCRIPTION
- 12 CLINICAL PHARMACOLOGY
- 12.1 Mechanism of Action
- 12.2 Pharmacokinetics
- 12.3 Pharmacodynamics
- 13 NONCLINICAL TOXICOLOGY
- 13.1 Carcinogenicity, Mutagenicity, Impairment of Fertility
- 13.2 CLINICAL STUDIES
- 13.3 Chronic Obstructive Pulmonary Disease
- 13.4 Asthma
- 14 HOW SUPPLIED/STORAGE AND HANDLING
- 15 PATIENT COUNSELING INFORMATION

More frequent administration or a greater number of inhalations (more than 1 inhalation daily) of the prescribed strength of BREO ELLIPTA is not recommended as some patients are more likely to experience adverse effects with higher doses. Patients using BREO ELLIPTA should not use additional LABA for any reason. [See Warnings and Precautions (5.3, 5.5, 5.8, 5.12).]

2.1 Chronic Obstructive Pulmonary Disease

BREO ELLIPTA 100/25 should be administered as 1 inhalation once daily. The maximum recommended dosage is 1 inhalation of BREO ELLIPTA 100/25 once daily, the only strength indicated for the treatment of COPD.

If shortness of breath occurs in the period between doses, an inhaled, short-acting beta₂-agonist (rescue medicine, e.g., albuterol) should be taken for immediate relief.

2.2 Asthma

The recommended starting dosage is BREO ELLIPTA 100/25 or BREO ELLIPTA 200/25 administered as 1 inhalation once daily.

When choosing the starting dosage strength of BREO ELLIPTA, consider the patients' disease severity, based on their previous asthma therapy, including the ICS dosage, as well as the patients' current control of asthma symptoms and risk of future exacerbation.

The maximum recommended dosage is 1 inhalation of BREO ELLIPTA 200/25 once daily.

The median time to onset, defined as a 100-mL increase from baseline in mean forced expiratory volume in 1 second (FEV₁), was approximately 15 minutes after beginning treatment. Individual patients will experience a variable time to onset and degree of symptom relief.

For patients who do not respond adequately to BREO ELLIPTA 100/25, increasing the dose to BREO ELLIPTA 200/25 may provide additional improvement in asthma control.

If asthma symptoms arise in the period between doses, an inhaled, short-acting beta₂-agonist (rescue medicine, e.g., albuterol) should be taken for immediate relief.

If a previously effective dosage regimen of BREO ELLIPTA fails to provide adequate improvement in asthma control, the therapeutic regimen should be reevaluated and additional therapeutic options (e.g., replacing the current strength of BREO ELLIPTA with a higher strength, adding additional ICS, initiating oral corticosteroids) should be considered.

3 DOSAGE FORMS AND STRENGTHS

Inhalation powder: Disposable light grey and pale blue plastic inhaler containing 2 foil blister strips of powder intended for oral inhalation only. One strip contains fluticasone furoate (100 or 200 mcg per blister), and the other strip contains vilanterol (25 mcg per blister).

4 CONTRAINDICATIONS

The use of BREO ELLIPTA is contraindicated in the following conditions:

- Primary treatment of status asthmaticus or other acute episodes of COPD or asthma where intensive measures are required [See Warnings and Precautions (5.2)].
- Severe hypersensitivity to milk proteins or demonstrated hypersensitivity to fluticasone furoate, vilanterol, or any of the excipients [See Warnings and Precautions (5.1), Description (11)].

5 WARNINGS AND PRECAUTIONS

5.1 Serious Asthma-Related Events - Hospitalizations, Intubations, Death

Use of LABA as monotherapy (without ICS) for asthma is associated with an increased risk of asthma-related death [See Salmeterol Multicenter Asthma Research Trial (SMART)]. Available data from controlled clinical trials also suggest that use of LABA as monotherapy increases the risk of asthma-related hospitalization in pediatric and adolescent patients. These findings are considered a class effect of LABA monotherapy. When LABA are used in fixed-dose combination with ICS, data from large clinical trials do not show a significant increase in the risk of serious asthma-related events (hospitalizations, intubations, death) compared with ICS alone [See Serious Asthma-Related Events with Inhaled Corticosteroid/Long-acting Beta₂-adrenergic Agonists].

Serious Asthma-Related Events with Inhaled Corticosteroid/Long-acting Beta₂-adrenergic Agonists

Four (4) large, 26-week, randomized, double-blind, active-controlled clinical safety trials were conducted to evaluate the risk of serious asthma-related events when LABA were used in fixed-dose combination with ICS compared with ICS alone in subjects with asthma. Three (3) trials included adult and adolescent subjects aged 12 years and older: 1 trial compared budesonide/formoterol with budesonide, 1 trial compared fluticasone propionate/salmeterol inhalation powder with fluticasone propionate inhalation powder, and 1 trial compared mometasone furoate/formoterol with mometasone furoate. The fourth trial included pediatric subjects aged 4 to 11 years and compared fluticasone propionate/salmeterol inhalation powder with fluticasone propionate inhalation powder. The primary safety endpoint for all 4 trials was serious asthma-related events (hospitalizations, intubations, death). A blinded adjudication committee determined whether events were asthma related.

The 3 adult and adolescent trials were designed to rule out a risk margin of 2.0, and the pediatric trial was designed to rule out a risk margin of 2.7. Each individual trial met its pre-specified objective and demonstrated non-inferiority of ICS/LABA vs ICS alone. A meta-analysis of the 3 adult and adolescent trials did not show a significant increase in risk of a serious asthma-related event with ICS/LABA fixed-dose combination compared with ICS alone (Table 1). These trials were not designed to rule out all risk for serious asthma-related events with ICS/LABA compared with ICS.

GlaxoSmithKline Argentina S.A.
Claudia A. Scasserra
CO-DIRECTORA TÉCNICA M.P. 18484
ROSA DERADA

JORGE D. DI LELLO
ESCRIBANO

Table 1. Meta-analysis of Serious Asthma-Related Events in Subjects with Asthma Aged 12 Years and Older

	ICS/LABA (n = 17,537) ^a	ICS (n = 17,552) ^a	ICS/LABA vs. ICS Hazard Ratio (95% CI) ^b
Serious asthma-related event ^c	116	105	1.10 (0.85, 1.44)
Asthma-related death	2	0	
Asthma-related intubation (endotracheal)	1	2	
Asthma-related hospitalization (≥24-hour stay)	115	105	

ICS = Inhaled Corticosteroid, LABA = Long-acting Beta₂-adrenergic Agonist.

^a Randomized subjects who had taken at least 1 dose of study drug. Planned treatment used for analysis.

^b Estimated using a Cox proportional hazards model for time to first event with baseline hazards stratified by each of the 3 trials.

^c Number of subjects with event that occurred within 6 months after the first use of study drug or 7 days after the last date of study drug, whichever date was later. Subjects can have one or more events, but only the first event was counted for analysis. A single, blinded, independent adjudication committee determined whether events were asthma related.

The pediatric safety trial included 6,208 pediatric subjects aged 4 to 11 years who received ICS/LABA (fluticasone propionate/salmeterol inhalation powder) or ICS (fluticasone propionate inhalation powder). In this trial, 273,107 (9.9%) subjects randomized to ICS/LABA and 211,101 (0.7%) subjects randomized to ICS experienced a serious asthma-related event. There were no asthma-related deaths or intubations. ICS/LABA did not show a significantly increased risk of a serious asthma-related event compared with ICS based on the pre-specified risk margin (2.7), with an estimated hazard ratio of time to first event of 1.29 (95% CI: 0.73, 2.27).

Salmeterol Multicenter Asthma Research Trial (SMART)

A 28-week, placebo-controlled, U.S. trial that compared the safety of salmeterol with placebo, each added to usual asthma therapy, showed an increase in asthma-related deaths in subjects receiving salmeterol (13/13,176 in subjects treated with salmeterol versus 3/13,179 in subjects treated with placebo; relative risk: 4.37 [95% CI: 1.25, 15.34]). Use of background ICS was not required in SMART. The increased risk of asthma-related death is considered a class effect of LABA monotherapy.

5.2 Deterioration of Disease and Acute Episodes

BREO ELLIPTA should not be initiated in patients during rapidly deteriorating or potentially life-threatening episodes of COPD or asthma. BREO ELLIPTA has not been studied in subjects

5

5.5 Pneumonia

An increase in the incidence of pneumonia has been observed in subjects with COPD receiving BREO ELLIPTA 100/25 in clinical trials. There was also an increased incidence of pneumonias resulting in hospitalization. In some incidences these pneumonia events were fatal. Physicians should remain vigilant for the possible development of pneumonia in patients with COPD as the clinical features of such infections overlap with the symptoms of COPD exacerbations.

In replicate 12-month trials in 3,255 subjects with moderate to severe COPD who had experienced a COPD exacerbation in the previous year, there was a higher incidence of pneumonia reported in subjects receiving fluticasone furoate/vilanterol 50 mcg/25 mcg: 6% (48 of 820 subjects); BREO ELLIPTA 100/25: 6% (51 of 806 subjects); or BREO ELLIPTA 200/25: 7% (55 of 811 subjects) than in subjects receiving vilanterol 25 mcg: 3% (27 of 818 subjects). There was no fatal pneumonia in subjects receiving vilanterol or fluticasone furoate/vilanterol 50 mcg/25 mcg. There was fatal pneumonia in 1 subject receiving BREO ELLIPTA 100/25 and in 7 subjects receiving BREO ELLIPTA 200/25 (<1% for each treatment group).

In a mortality trial with a median treatment duration of 1.5 years in 16,568 subjects with moderate COPD and cardiovascular disease, the annualized incidence rate of pneumonia was 3.4 per 100 patient-years for BREO ELLIPTA 100/25, 3.2 for placebo, 3.3 for fluticasone furoate 100 mcg, and 2.3 for vilanterol 25 mcg. Adjudicated, on-treatment deaths due to pneumonia occurred in 13 subjects receiving BREO ELLIPTA 100/25, 9 subjects receiving placebo, 10 subjects receiving fluticasone furoate 100 mcg, and 6 subjects receiving vilanterol 25 mcg (<0.2 per 100 patient-years for each treatment group).

5.6 Immunosuppression

Persons who are using drugs that suppress the immune system are more susceptible to infections than healthy individuals. Chickenpox and measles, for example, can have a more serious or even fatal course in susceptible children or adults using corticosteroids. In such children or adults who have not had these diseases or been properly immunized, particular care should be taken to avoid exposure. How the dose, route, and duration of corticosteroid administration affect the risk of developing a disseminated infection is not known. The contribution of the underlying disease and/or prior corticosteroid treatment to the risk is also not known. If a patient is exposed to chickenpox, prophylaxis with varicella zoster immune globulin (VZIG) may be indicated. If a patient is exposed to measles, prophylaxis with pooled intramuscular immunoglobulin (IG) may be indicated. (See the respective package inserts for complete VZIG and IG prescribing information.) If chickenpox develops, treatment with antiviral agents may be considered.

ICS should be used with caution, if at all, in patients with active or quiescent tuberculosis infections of the respiratory tract; systemic fungal, bacterial, viral, or parasitic infections; or ocular herpes simplex.

7

with acutely deteriorating COPD or asthma. The initiation of BREO ELLIPTA in this setting is not appropriate.

COPD may deteriorate acutely over a period of hours or chronically over several days or longer. If BREO ELLIPTA 100/25 no longer controls symptoms of bronchoconstriction; the patient's inhaled, short-acting, beta₂-agonist becomes less effective; or the patient needs more short-acting beta₂-agonist than usual, these may be markers of deterioration of disease. In this setting a reevaluation of the patient and the COPD treatment regimen should be undertaken at once. For COPD, increasing the daily dose of BREO ELLIPTA 100/25 is not appropriate in this situation.

Increasing use of inhaled, short-acting beta₂-agonists is a marker of deteriorating asthma. In this situation, the patient requires immediate reevaluation with reassessment of the treatment regimen, giving special consideration to the possible need for replacing the current strength of BREO ELLIPTA with a higher strength, adding additional ICS, or initiating systemic corticosteroids. Patients should not use more than 1 inhalation once daily of BREO ELLIPTA.

BREO ELLIPTA should not be used for the relief of acute symptoms, i.e., as rescue therapy for the treatment of acute episodes of bronchospasm. BREO ELLIPTA has not been studied in the relief of acute symptoms and extra doses should not be used for that purpose. Acute symptoms should be treated with an inhaled, short-acting beta₂-agonist.

When beginning treatment with BREO ELLIPTA, patients who have been taking oral or inhaled, short-acting beta₂-agonists on a regular basis (e.g., 4 times a day) should be instructed to discontinue the regular use of these drugs and to use them only for symptomatic relief of acute respiratory symptoms. When prescribing BREO ELLIPTA, the healthcare provider should also prescribe an inhaled, short-acting beta₂-agonist and instruct the patient on how it should be used.

5.3 Excessive Use of BREO ELLIPTA and Use with Other Long-acting Beta₂-agonists

BREO ELLIPTA should not be used more often than recommended, at higher doses than recommended, or in conjunction with other medicines containing LABA, as an overdose may result. Clinically significant cardiovascular effects and fatalities have been reported in association with excessive use of inhaled sympathomimetic drugs. Patients using BREO ELLIPTA should not use another medicine containing a LABA (e.g., salmeterol, formoterol fumarate, arformoterol tartrate, indacaterol) for any reason.

5.4 Local Effects of Inhaled Corticosteroids

In clinical trials, the development of localized infections of the mouth and pharynx with *Candida albicans* has occurred in subjects treated with BREO ELLIPTA. When such an infection develops, it should be treated with appropriate local or systemic (i.e., oral) antifungal therapy while treatment with BREO ELLIPTA continues, but at times therapy with BREO ELLIPTA may need to be interrupted. Advise the patient to rinse his/her mouth with water without swallowing following inhalation to help reduce the risk of oropharyngeal candidiasis.

6

5.7 Transferring Patients from Systemic Corticosteroid Therapy

Particular care is needed for patients who have been transferred from systemically active corticosteroids to ICS because deaths due to adrenal insufficiency have occurred in patients with asthma during and after transfer from systemic corticosteroids to less systemically available ICS. After withdrawal from systemic corticosteroids, a number of months are required for recovery of hypothalamic-pituitary-adrenal (HPA) function.

Patients who have been previously maintained on 20 mg or more of prednisone (or its equivalent) may be most susceptible, particularly when their systemic corticosteroids have been almost completely withdrawn. During this period of HPA suppression, patients may exhibit signs and symptoms of adrenal insufficiency when exposed to trauma, surgery, or infection (particularly gastroenteritis) or other conditions associated with severe electrolyte loss. Although BREO ELLIPTA may control COPD or asthma symptoms during these episodes, in recommended doses it supplies less than normal physiological amounts of glucocorticoid systemically and does NOT provide the mineralocorticoid activity that is necessary for coping with these emergencies.

During periods of stress, a severe COPD exacerbation, or a severe asthma attack, patients who have been withdrawn from systemic corticosteroids should be instructed to resume oral corticosteroids (in large doses) immediately and to contact their physicians for further instruction. These patients should also be instructed to carry a warning card indicating that they may need supplementary systemic corticosteroids during periods of stress, a severe COPD exacerbation, or a severe asthma attack.

Patients requiring oral corticosteroids should be weaned slowly from systemic corticosteroid use after transferring to BREO ELLIPTA. Prednisone reduction can be accomplished by reducing the daily prednisone dose by 2.5 mg on a weekly basis during therapy with BREO ELLIPTA. Lung function (FEV₁ or peak expiratory flow), beta₂-agonist use, and COPD or asthma symptoms should be carefully monitored during withdrawal of oral corticosteroids. In addition, patients should be observed for signs and symptoms of adrenal insufficiency, such as fatigue, lassitude, weakness, nausea and vomiting, and hypotension.

Transfer of patients from systemic corticosteroid therapy to BREO ELLIPTA may unmask allergic conditions previously suppressed by the systemic corticosteroid therapy (e.g., rhinitis, conjunctivitis, eczema, arthritis, eosinophilic conditions).

During withdrawal from oral corticosteroids, some patients may experience symptoms of systemically active corticosteroid withdrawal (e.g., joint and/or muscular pain, lassitude, depression) despite maintenance or even improvement of respiratory function.

5.8 Hypercorticism and Adrenal Suppression

Inhaled fluticasone furoate is absorbed into the circulation and can be systemically active. Effects of fluticasone furoate on the HPA axis are not observed with the therapeutic doses of

8

MIRIAM F.
TRADUCTO
IDICOM
MAT. 79 IX - Fº 27
INSCRIP. C.T.

F. WACHTEL
TORA PÚBLICA
MA INGLÉS
277 CAPITAL FEDERAT
C.T.R.C.B.A. No. 2420

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

BREO ELLIPTA. However, exceeding the recommended dosage or coadministration with a strong cytochrome P450 3A4 (CYP3A4) inhibitor may result in HPA dysfunction [see *Warnings and Precautions* (5.9), *Drug Interactions* (7.1)].

Because of the possibility of significant systemic absorption of ICS in sensitive patients, patients treated with BREO ELLIPTA should be observed carefully for any evidence of systemic corticosteroid effects. Particular care should be taken in observing patients postoperatively or during periods of stress for evidence of inadequate adrenal response.

It is possible that systemic corticosteroid effects such as hypercorticism and adrenal suppression (including adrenal crisis) may appear in a small number of patients who are sensitive to these effects. If such effects occur, BREO ELLIPTA should be reduced slowly, consistent with accepted procedures for reducing systemic corticosteroids, and other treatments for management of COPD or asthma symptoms should be considered.

5.9 Drug Interactions with Strong Cytochrome P450 3A4 Inhibitors

Caution should be exercised when considering the coadministration of BREO ELLIPTA with ketoconazole and other known strong CYP3A4 inhibitors (e.g., ritonavir, clarithromycin, conivaptan, indinavir, itraconazole, lopinavir, nefazodone, nelfinavir, saquinavir, telithromycin, toleandomycin, voriconazole) because increased systemic corticosteroid and increased cardiovascular adverse effects may occur [see *Drug Interactions* (7.1), *Clinical Pharmacology* (12.3)].

5.10 Paradoxical Bronchospasm

As with other inhaled medicines, BREO ELLIPTA can produce paradoxical bronchospasm, which may be life threatening. If paradoxical bronchospasm occurs following dosing with BREO ELLIPTA, it should be treated immediately with an inhaled, short-acting bronchodilator; BREO ELLIPTA should be discontinued immediately; and alternative therapy should be instituted.

5.11 Hypersensitivity Reactions, including Anaphylaxis

Hypersensitivity reactions such as anaphylaxis, angioedema, rash, and urticaria may occur after administration of BREO ELLIPTA. Discontinue BREO ELLIPTA if such reactions occur. There have been reports of anaphylactic reactions in patients with severe milk protein allergy after inhalation of other powder medications containing lactose; therefore, patients with severe milk protein allergy should not use BREO ELLIPTA [see *Contraindications* (4)].

5.12 Cardiovascular Effects

Vilanterol, like other beta₂-agonists, can produce a clinically significant cardiovascular effect in some patients as measured by increases in pulse rate, systolic or diastolic blood pressure, and also cardiac arrhythmias, such as supraventricular tachycardia and extrasystoles. If such effects occur, BREO ELLIPTA may need to be discontinued. In addition, beta₂-agonists have been reported to produce electrocardiographic changes, such as flattening of the T wave, prolongation

9

of the QTc interval, and ST segment depression, although the clinical significance of these findings is unknown. Fatalities have been reported in association with excessive use of inhaled sympathomimetic drugs.

In healthy subjects, large doses of inhaled fluticasone furoate/vilanterol (4 times the recommended dose of vilanterol, representing a 12- or 10-fold higher systemic exposure than seen in subjects with COPD or asthma, respectively) have been associated with clinically significant prolongation of the QTc interval, which has the potential for producing ventricular arrhythmias. Therefore, BREO ELLIPTA, like other sympathomimetic amines, should be used with caution in patients with cardiovascular disorders, especially coronary insufficiency, cardiac arrhythmias, and hypertension.

In a mortality trial with a median treatment duration of 1.5 years in 16,568 subjects with moderate COPD and cardiovascular disease, the annualized incidence rate of adjudicated cardiovascular events (composite of myocardial infarction, stroke, unstable angina, transient ischemic attack, or on-treatment death due to cardiovascular events) was 2.5 per 100 patient-years for BREO ELLIPTA 100/25, 2.7 for placebo, 2.4 for fluticasone furoate 100 mcg, and 2.6 for vilanterol 25 mcg. Adjudicated, on-treatment deaths due to cardiovascular events occurred in 82 subjects receiving BREO ELLIPTA 100/25, 86 subjects receiving placebo, 80 subjects receiving fluticasone furoate 100 mcg, and 90 subjects receiving vilanterol 25 mcg (annualized incidence rate ranged from 1.2 to 1.3 per 100 patient-years for the treatment groups).

5.13 Reduction in Bone Mineral Density

Decreases in bone mineral density (BMD) have been observed with long-term administration of products containing ICS. The clinical significance of small changes in BMD with regard to long-term consequences such as fracture is unknown. Patients with major risk factors for decreased bone mineral content, such as prolonged immobilization, family history of osteoporosis, postmenopausal status, tobacco use, advanced age, poor nutrition, or chronic use of drugs that can reduce bone mass (e.g., anticonvulsants, oral corticosteroids) should be monitored and treated with established standards of care. Since patients with COPD often have multiple risk factors for reduced BMD, assessment of BMD is recommended prior to initiating BREO ELLIPTA and periodically thereafter. If significant reductions in BMD are seen and BREO ELLIPTA is still considered medically important for that patient's COPD therapy, use of medicine to treat or prevent osteoporosis should be strongly considered.

In replicate 12-month trials in 3,255 subjects with moderate to severe COPD, bone fractures were reported by 2% of subjects receiving the fluticasone furoate/vilanterol combination (50 mcg/25 mcg; 2% [14 of 820 subjects]; 100 mcg/25 mcg; 2% [19 of 806 subjects]; or 200 mcg/25 mcg; 2% [14 of 811 subjects]) compared with <1% of subjects receiving vilanterol 25 mcg alone (8 of 818 subjects).

Similar findings were seen in a mortality trial with a median treatment duration of 1.5 years in 16,568 subjects with moderate COPD and cardiovascular disease.

10

5.14 Glaucoma and Cataracts

Glaucoma, increased intraocular pressure, and cataracts have been reported in patients with COPD or asthma following the long-term administration of ICS. Consider referral to an ophthalmologist in patients who develop ocular symptoms or use BREO ELLIPTA long term.

5.15 Coexisting Conditions

BREO ELLIPTA, like all medicines containing sympathomimetic amines, should be used with caution in patients with convulsive disorders or thyrotoxicosis and in those who are unusually responsive to sympathomimetic amines. Doses of the related beta₂-adrenoceptor agonist albuterol, when administered intravenously, have been reported to aggravate preexisting diabetes mellitus and ketoacidosis.

5.16 Hyperglycemia and Hypokalemia

There have been reports of increases in blood glucose levels with BREO ELLIPTA. This should be considered in patients with a history of, or with risk factors for, diabetes mellitus [see *Adverse Reactions* (6.3)].

Beta-adrenergic agonist medicines may produce significant hypokalemia in some patients, possibly through intracellular shunting, which has the potential to produce adverse cardiovascular effects. The decrease in serum potassium is usually transient, not requiring supplementation. In clinical trials evaluating BREO ELLIPTA in subjects with COPD or asthma, there was no evidence of a treatment effect on serum potassium.

5.17 Effect on Growth

Orally inhaled corticosteroids may cause a reduction in growth velocity when administered to children and adolescents. [See *Use in Specific Populations* (8.4).]

6 ADVERSE REACTIONS

Use of LABA may result in the following:

- Serious asthma-related events – hospitalizations, intubations, death [see *Warnings and Precautions* (5.1)]

- Cardiovascular effects [see *Warnings and Precautions* (5.12)]

Systemic and local corticosteroid use may result in the following:

- *Candida albicans* infection [see *Warnings and Precautions* (5.4)]
- Increased risk of pneumonia in COPD [see *Warnings and Precautions* (5.5)]
- Immunosuppression [see *Warnings and Precautions* (5.6)]
- Hypercorticism and adrenal suppression [see *Warnings and Precautions* (5.8)]
- Reduction in bone mineral density [see *Warnings and Precautions* (5.13)]

11

Because clinical trials are conducted under widely varying conditions, adverse reaction rates observed in the clinical trials of a drug cannot be directly compared with rates in the clinical trials of another drug and may not reflect the rates observed in practice.

6.1 Clinical Trials Experience in Chronic Obstructive Pulmonary Disease

The clinical program for BREO ELLIPTA included more than 24,000 subjects with COPD in two 6-month lung function trials, two 12-month exacerbation trials, 1 mortality trial, and 6 other trials of shorter duration. A total of 6,174 subjects with COPD received at least 1 dose of BREO ELLIPTA 100/25, and 1,087 subjects received a higher strength of fluticasone furoate/vilanterol. The safety data described below are based on the confirmatory 6- and 12-month trials. Adverse reactions observed in the other trials were similar to those observed in the confirmatory trials.

6-Month Trials

The incidence of adverse reactions associated with BREO ELLIPTA 100/25 in Table 2 is based on 2 placebo-controlled, 6-month clinical trials (Trials 1 and 2; n = 1,224 and n = 1,030, respectively). Of the 2,254 subjects, 70% were male and 84% were white. They had a mean age of 62 years and an average smoking history of 44 pack years, with 54% identified as current smokers. At screening, the mean postbronchodilator percent predicted FEV₁ was 48% (range: 14% to 87%), the mean postbronchodilator FEV₁/forced vital capacity (FVC) ratio was 47% (range: 17% to 88%), and the mean percent reversibility was 14% (range: -41% to 152%).

Subjects received 1 inhalation once daily of the following: BREO ELLIPTA 100/25, BREO ELLIPTA 200/25, fluticasone furoate/vilanterol 50 mcg/25 mcg, fluticasone furoate 100 mcg, fluticasone furoate 200 mcg, vilanterol 25 mcg, or placebo.

Table 2. Adverse Reactions with BREO ELLIPTA 100/25 with ≥3% Incidence and More Common than Placebo in Subjects with Chronic Obstructive Pulmonary Disease

Adverse Reaction	BREO ELLIPTA 100/25 (n = 410) %	Vilanterol 25 mcg (n = 408) %	Fluticasone Furoate 100 mcg (n = 410) %	Placebo (n = 412) %
Infections and infestations				
Nasopharyngitis	9	10	8	8
Upper respiratory tract infection	7	5	4	3
Oropharyngeal candidiasis*	5	2	3	2
Nervous system disorders				
Headache	7	9	7	5

* Includes oral candidiasis, oropharyngeal candidiasis, candidiasis, and fungal oropharyngitis.

GlaxoSmithKline Argentina S.A.

Claudia A. S. Basserra

12 CO-DIRECTORA TÉCNICA M.P. 18464 APODERADA

JORGE D. di LELLO
ESCRIBANO

-24-6

12-Month Trials

Long-term safety data are based on two 12-month trials (Trials 3 and 4; n = 1,633 and n = 1,622, respectively). Trials 3 and 4 included 3,255 subjects, of which 57% were male and 85% were white. They had a mean age of 64 years and an average smoking history of 46 pack years, with 44% identified as current smokers. At screening, the mean postbronchodilator percent predicted FEV₁ was 45% (range: 12% to 91%), and the mean postbronchodilator FEV₁/FVC ratio was 46% (range: 17% to 81%), indicating that the subject population had moderate to very severely impaired airflow obstruction. Subjects received 1 inhalation once daily of the following: BREO ELLIPTA 100/25, BREO ELLIPTA 200/25, fluticasone furoate/vilanterol 50 mcg/25 mcg, or vilanterol 25 mcg. In addition to the reactions shown in Table 2, adverse reactions occurring in ≥3% of the subjects treated with BREO ELLIPTA 100/25 (n = 806) for 12 months included back pain, pneumonia [see Warnings and Precautions (5.5)], bronchitis, sinusitis, cough, oropharyngeal pain, arthralgia, influenza, pharyngitis, and pyrexia.

Mortality Trial

Safety data are available from a mortality trial in subjects with moderate COPD (moderate airflow limitation [≥50% and ≤70% predicted FEV₁]) who either had a history of, or were at risk of, cardiovascular disease and were treated for up to 4 years (median treatment duration of 1.5 years). The trial included 16,568 subjects, 4,140 of whom received BREO ELLIPTA 100/25. In addition to the events in COPD trials shown in Table 2, adverse reactions occurring in ≥3% of the subjects treated with BREO ELLIPTA 100/25 and more common than placebo included pneumonia, back pain, hypertension, and influenza.

6.2 Clinical Trials Experience in Asthma

BREO ELLIPTA for the treatment of asthma was studied in 18 double-blind, parallel-group, controlled trials (11 with placebo) of 4 to 76 weeks' duration, which enrolled 9,969 subjects with asthma. BREO ELLIPTA 100/25 was studied in 2,369 subjects and BREO ELLIPTA 200/25 was studied in 956 subjects. While subjects aged 12 to 17 years were included in these trials, BREO ELLIPTA is not approved for use in this age group [see Use in Specific Populations (8.4)]. The safety data described below are based on two 12-week efficacy trials, one 24-week efficacy trial, and 2 long-term trials.

12-Week Trials

Trial 1 was a 12-week trial that evaluated the efficacy of BREO ELLIPTA 100/25 in adult and adolescent subjects with asthma compared with fluticasone furoate 100 mcg and placebo. Of the 609 subjects, 58% were female and 84% were white; the mean age was 40 years. The incidence of adverse reactions associated with BREO ELLIPTA 100/25 is shown in Table 3.

Table 3. Adverse Reactions with BREO ELLIPTA 100/25 with ≥2% Incidence and More Common than Placebo in Subjects with Asthma (Trial 1)

Adverse Reaction	BREO ELLIPTA 100/25 (n = 201) %	Fluticasone Furoate 100 mcg (n = 205) %	Placebo (n = 203) %
Infections and infestations			
Nasopharyngitis	10	7	7
Oral candidiasis*	2	2	0
Nervous system disorders			
Headache	5	4	4
Respiratory, thoracic, and mediastinal disorders			
Oropharyngeal pain	2	2	1
Dysphonia	2	1	0

* Includes oral candidiasis and oropharyngeal candidiasis.

Trial 2 was a 12-week trial that evaluated the efficacy of BREO ELLIPTA 100/25, BREO ELLIPTA 200/25, and fluticasone furoate 100 mcg in adult and adolescent subjects with asthma. This trial did not have a placebo arm. Of the 1,039 subjects, 60% were female and 88% were white; the mean age was 46 years. The incidence of adverse reactions associated with BREO ELLIPTA 100/25 and BREO ELLIPTA 200/25 is shown in Table 4.

Table 4. Adverse Reactions with BREO ELLIPTA 100/25 and BREO ELLIPTA 200/25 with ≥2% Incidence in Subjects with Asthma (Trial 2)

Adverse Reaction	BREO ELLIPTA 100/25 (n = 346) %	BREO ELLIPTA 200/25 (n = 346) %	Fluticasone Furoate 100 mcg (n = 347) %
Nervous system disorders			
Headache	8	8	9
Infections and infestations			
Nasopharyngitis	7	6	7
Influenza	3	3	1
Upper respiratory tract infection	2	2	3
Sinusitis	2	1	<1
Bronchitis	2	<1	2
Respiratory, thoracic and mediastinal disorders			
Oropharyngeal pain	2	2	1
Cough	1	2	1

24-Week Trial

Trial 3 was a 24-week trial that evaluated the efficacy of BREO ELLIPTA 200/25 once daily, fluticasone furoate 200 mcg once daily, and fluticasone propionate 500 mcg twice daily in adult and adolescent subjects with asthma. Of the 586 subjects, 59% were female and 84% were white; the mean age was 46 years. This trial did not have a placebo arm. In addition to the reactions shown in Tables 3 and 4, adverse reactions occurring in ≥2% of subjects treated with BREO ELLIPTA 200/25 included viral respiratory tract infection, pharyngitis, pyrexia, and arthralgia.

12-Month Trial

Long-term safety data are based on a 12-month trial that evaluated the safety of BREO ELLIPTA 100/25 once daily (n = 201), BREO ELLIPTA 200/25 once daily (n = 202), and fluticasone propionate 500 mcg twice daily (n = 100) in adult and adolescent subjects with asthma (Trial 4). Overall, 63% were female and 67% were white. The mean age was 39 years; adolescents (aged 12 to 17 years) made up 16% of the population. In addition to the reactions shown in Tables 3 and 4, adverse reactions occurring in ≥2% of the subjects treated with BREO ELLIPTA 100/25 or BREO ELLIPTA 200/25 for 12 months included pyrexia, back pain, extrasystoles, upper abdominal pain, respiratory tract infection, allergic rhinitis, pharyngitis, rhinitis, arthralgia, supraventricular extrasystoles, ventricular extrasystoles, acute sinusitis, and pneumonia.

Exacerbation Trial

In a 24- to 76-week trial, subjects received BREO ELLIPTA 100/25 (n = 1,009) or fluticasone furoate 100 mcg (n = 1,010) (Trial 5). Subjects participating in this trial had a history of 1 or more asthma exacerbations that required treatment with oral/systemic corticosteroids or emergency department visit or inpatient hospitalization for the treatment of asthma in the year prior to trial entry. Overall, 67% were female and 73% were white; the mean age was 42 years (adolescents aged 12 to 17 years made up 14% of the population). While subjects aged 12 to 17 years were included in this trial, BREO ELLIPTA is not approved for use in this age group [see Use in Specific Populations (8.4)]. Asthma-related hospitalizations occurred in 10 subjects (1%) treated with BREO ELLIPTA 100/25 compared with 7 subjects (0.7%) treated with fluticasone furoate 100 mcg. Among subjects aged 12 to 17 years, asthma-related hospitalizations occurred in 4 subjects (2.6%) treated with BREO ELLIPTA 100/25 (n = 151) compared with 0 subjects treated with fluticasone furoate 100 mcg (n = 130). There were no asthma-related deaths or asthma-related intubations observed in this trial.

6.3 Postmarketing Experience

In addition to adverse reactions reported from clinical trials, the following adverse reactions have been identified during postapproval use of BREO ELLIPTA. Because these reactions are reported voluntarily from a population of uncertain size, it is not always possible to reliably estimate their frequency or establish a causal relationship to drug exposure. These events have been chosen for inclusion due to either their seriousness, frequency of reporting, or causal connection to BREO ELLIPTA or a combination of these factors.

Cardiac Disorders

Palpitations, tachycardia.

Immune System Disorders

Hypersensitivity reactions, including anaphylaxis, angioedema, rash, and urticaria.

Metabolism and Nutrition Disorders

Hyperglycemia.

Musculoskeletal and Connective Tissue Disorders

Muscle spasms.

Nervous System Disorders

Tremor.

Psychiatric Disorders

Nervousness.

WACHTEL
ORA PÚBLICA
A INGLÉS
7 CAPITAL FEDERAL
P.O.B.A. No. 2420

MIRIAM F
TRADUCT
IDION
MAT. Tº IX - Fº 2
INSCRIP. C:

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

Respiratory, Thoracic, and Mediastinal Disorders

Paradoxical bronchospasm.

7 DRUG INTERACTIONS**7.1 Inhibitors of Cytochrome P450 3A4**

Fluticasone furoate and vilanterol, the individual components of BREO ELLIPTA, are both substrates of CYP3A4. Concomitant administration of the strong CYP3A4 inhibitor ketoconazole increases the systemic exposure to fluticasone furoate and vilanterol. Caution should be exercised when considering the concomitant administration of BREO ELLIPTA with ketoconazole and other known strong CYP3A4 inhibitors (e.g., ritonavir, clarithromycin, conivaptan, indinavir, itraconazole, lopinavir, nefazodone, nelfinavir, saquinavir, telithromycin, tofacitinib, voriconazole) [see *Warnings and Precautions* (5.9), *Clinical Pharmacology* (12.3)].

7.2 Monoamine Oxidase Inhibitors and Tricyclic Antidepressants

Vilanterol, like other beta₂-agonists, should be administered with extreme caution to patients being treated with monoamine oxidase inhibitors, tricyclic antidepressants, or drugs known to prolong the QTc interval or within 2 weeks of discontinuation of such agents, because the effect of adrenergic agonists on the cardiovascular system may be potentiated by these agents. Drugs that are known to prolong the QTc interval have an increased risk of ventricular arrhythmias.

7.3 Beta-adrenergic Receptor Blocking Agents

Beta-blockers not only block the pulmonary effect of beta₂-agonists, such as vilanterol, a component of BREO ELLIPTA, but may also produce severe bronchospasm in patients with COPD or asthma. Therefore, patients with COPD or asthma should not normally be treated with beta-blockers. However, under certain circumstances, there may be no acceptable alternatives to the use of beta-adrenergic blocking agents for these patients; cardioselective beta-blockers could be considered, although they should be administered with caution.

7.4 Non-Potassium-Sparing Diuretics

The electrocardiographic changes and/or hypokalemia that may result from the administration of non-potassium-sparing diuretics (such as loop or thiazide diuretics) can be acutely worsened by beta-agonists, especially when the recommended dose of the beta-agonist is exceeded. Although the clinical significance of these effects is not known, caution is advised in the concomitant administration of beta-agonists with non-potassium-sparing diuretics.

17

approximately 1 time the MRHDID (on a mcg/m^3 basis at maternal inhalation doses up to 27 $\text{mcg}/\text{kg}/\text{day}$). No evidence of effects on offspring development was observed.

Vilanterol: In 2 separate embryofetal developmental studies, pregnant rats and rabbits received vilanterol during the period of organogenesis at doses up to approximately 13,000 and 1,000 times, respectively, the MRHDID (on a mcg/m^3 basis at maternal inhalation doses up to 33,700 $\text{mcg}/\text{kg}/\text{day}$ in rats and on an AUC basis at maternal inhaled doses up to 5,740 $\text{mcg}/\text{kg}/\text{day}$ in rabbits). No evidence of structural abnormalities was observed at any dose in rats or in rabbits up to approximately 160 times the MRHDID (on an AUC basis at maternal doses up to 591 $\text{mcg}/\text{kg}/\text{day}$). However, fetal skeletal variations were observed in rabbits at approximately 1,000 times the MRHDID (on an AUC basis at maternal inhaled or subcutaneous doses of 5,740 or 300 $\text{mcg}/\text{kg}/\text{day}$, respectively). The skeletal variations included decreased or absent ossification in cervical vertebral centra and metacarpals. In a perinatal and postnatal developmental study in rats, dams received vilanterol during late gestation and the lactation periods at doses up to approximately 3,900 times the MRHDID (on a mcg/m^3 basis at maternal oral doses up to 10,000 $\text{mcg}/\text{kg}/\text{day}$). No evidence of effects in offspring development was observed.

8.2 Lactation**Risk Summary**

There is no information available on the presence of fluticasone furoate or vilanterol in human milk, the effects on the breastfed child, or the effects on milk production. Low concentrations of other ICS have been detected in human milk. The developmental and health benefits of breastfeeding should be considered along with the mother's clinical need for BREO ELLIPTA and any potential adverse effects on the breastfed child from fluticasone furoate or vilanterol or from the underlying maternal condition.

8.4 Pediatric Use

BREO ELLIPTA is not indicated for use in children and adolescents. The safety and efficacy in pediatric patients (aged 17 years and younger) have not been established.

In a 24- to 76-week exacerbation trial, subjects received BREO ELLIPTA 100/25 ($n = 1,009$) or fluticasone furoate 100 mcg ($n = 1,010$). Subjects had a mean age of 42 years and a history of 1 or more asthma exacerbations that required treatment with oral/systemic corticosteroids or emergency department visit or in-patient hospitalization for the treatment of asthma in the year prior to study entry. [See *Clinical Studies* (14.2).] Adolescents aged 12 to 17 years made up 14% of the study population ($n = 281$), with a mean exposure of 352 days for subjects in this age group treated with BREO ELLIPTA 100/25 ($n = 151$) and 355 days for subjects in this age group treated with fluticasone furoate 100 mcg ($n = 130$). In this age group, 10% of subjects treated with BREO ELLIPTA 100/25 reported an asthma exacerbation compared with 7% for subjects treated with fluticasone furoate 100 mcg. Among the adolescents, asthma-related hospitalizations

19

8 USE IN SPECIFIC POPULATIONS**8.1 Pregnancy****Risk Summary**

There are insufficient data on the use of BREO ELLIPTA, fluticasone furoate, or vilanterol in pregnant women. There are clinical considerations with use of BREO ELLIPTA in pregnant women. [See *Clinical Considerations*.] In an animal reproduction study, fluticasone furoate and vilanterol administered by inhalation alone or in combination to pregnant rats during the period of organogenesis produced no fetal structural abnormalities. The highest fluticasone furoate and vilanterol doses in this study were approximately 5 and 40 times the maximum recommended human daily inhalation doses (MRHDID) of 200 and 25 mcg in adults, respectively. [See *Data*.]

The estimated risk of major birth defects and miscarriage for the indicated populations is unknown. In the U.S. general population, the estimated risk of major birth defects and miscarriage in clinically recognized pregnancies is 2% to 4% and 15% to 20%, respectively.

Clinical Considerations

Disease-Associated Maternal and/or Embryofetal Risk: In women with poorly or moderately controlled asthma, there is an increased risk of several perinatal outcomes such as pre-eclampsia in the mother and prematurity, low birth weight, and small for gestational age in the neonate. Pregnant women should be closely monitored and medication adjusted as necessary to maintain optimal control of asthma.

Labor and Delivery: There are no human studies evaluating the effects of BREO ELLIPTA during labor and delivery. Because of the potential for beta-agonist interference with uterine contractility, use of BREO ELLIPTA during labor should be restricted to those patients in whom the benefits clearly outweigh the risks.

Data

Animal Data: Fluticasone Furoate and Vilanterol: In an embryofetal developmental study, pregnant rats received fluticasone furoate and vilanterol during the period of organogenesis at doses up to approximately 5 and 40 times the MRHDID, respectively, alone or in combination (on a mcg/m^3 basis at inhalation doses up to approximately 95 $\text{mcg}/\text{kg}/\text{day}$). No evidence of structural abnormalities was observed.

Fluticasone Furoate: In 2 separate embryofetal developmental studies, pregnant rats and rabbits received fluticasone furoate during the period of organogenesis at doses up to approximately 4 and 1 times the MRHDID, respectively (on a mcg/m^3 basis at maternal inhalation doses up to 91 and 8 $\text{mcg}/\text{kg}/\text{day}$). No evidence of structural abnormalities in fetuses was observed in either species. In a perinatal and postnatal developmental study in rats, dams received fluticasone furoate during late gestation and lactation periods at doses up to

18

occurred in 4 subjects (2.6%) treated with BREO ELLIPTA 100/25 compared with 0 subjects treated with fluticasone furoate 100 mcg. There were no asthma-related deaths or asthma-related intubations observed in the adolescent age group.

Effects on Growth

Orally inhaled corticosteroids may cause a reduction in growth velocity when administered to children and adolescents. A reduction of growth velocity in children and adolescents may occur as a result of poorly controlled asthma or from use of corticosteroids, including ICS. The effects of long-term treatment of children and adolescents with ICS, including fluticasone furoate, on final adult height are not known.

Controlled clinical trials have shown that ICS may cause a reduction in growth in children. In these trials, the mean reduction in growth velocity was approximately 1 cm/year (range: 0.3 to 1.8 cm/year) and appears to be related to dose and duration of exposure. This effect has been observed in the absence of laboratory evidence of HPA axis suppression, suggesting that growth velocity is a more sensitive indicator of systemic corticosteroid exposure in children than some commonly used tests of HPA axis function. The long-term effects of this reduction in growth velocity associated with orally inhaled corticosteroids, including the impact on final adult height, are unknown. The potential for "catch-up" growth following discontinuation of treatment with orally inhaled corticosteroids has not been adequately studied. The growth of children and adolescents receiving orally inhaled corticosteroids, including BREO ELLIPTA, should be monitored routinely (e.g., via stadiometry). The potential growth effects of prolonged treatment should be weighed against the clinical benefits obtained and the risks associated with alternative therapies. To minimize the systemic effects of orally inhaled corticosteroids, including BREO ELLIPTA, each patient should be titrated to the lowest dose that effectively controls his/her symptoms.

A randomized, double-blind, parallel-group, multicenter, 1-year, placebo-controlled trial evaluated the effect of once-daily treatment with 110 mcg of fluticasone furoate in the nasal spray formulation on growth velocity assessed by stadiometry. The subjects were 474 prepubescent children (girls aged 5 to 7.5 years and boys aged 5 to 8.5 years). Mean growth velocity over the 52-week treatment period was lower in the subjects receiving fluticasone furoate nasal spray (5.19 cm/year) compared with placebo (5.46 cm/year). The mean reduction in growth velocity was 0.27 cm/year (95% CI: 0.06, 0.48) [see *Warnings and Precautions* (3.17)].

8.5 Geriatric Use

Based on available data, no adjustment of the dosage of BREO ELLIPTA in geriatric patients is necessary, but greater sensitivity in some older individuals cannot be ruled out.

Clinical trials of BREO ELLIPTA for COPD included 4,820 subjects aged 65 years and older and 1,118 subjects aged 75 and older. Clinical trials of BREO ELLIPTA for asthma included 854 subjects aged 65 years and older. No overall differences in safety or effectiveness were

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

JORGE D. DE LELLO
ESCRIBANO

observed between these subjects and younger subjects, and other reported clinical experience has not identified differences in responses between the elderly and younger subjects.

8.6 Hepatic Impairment

Fluticasone furoate systemic exposure increased by up to 3-fold in subjects with hepatic impairment compared with healthy subjects. Hepatic impairment had no effect on vilanterol systemic exposure. Use BREO ELLIPTA with caution in patients with moderate or severe hepatic impairment. Monitor patients for corticosteroid-related side effects [see *Clinical Pharmacology* (12.3)].

8.7 Renal Impairment

There were no significant increases in either fluticasone furoate or vilanterol exposure in subjects with severe renal impairment (CrCl <30 mL/min) compared with healthy subjects. No dosage adjustment is required in patients with renal impairment [see *Clinical Pharmacology* (12.3)].

10 OVERDOSAGE

No human overdosage data has been reported for BREO ELLIPTA.

BREO ELLIPTA contains both fluticasone furoate and vilanterol; therefore, the risks associated with overdosage for the individual components described below apply to BREO ELLIPTA.

Treatment of overdosage consists of discontinuation of BREO ELLIPTA together with institution of appropriate symptomatic and/or supportive therapy. The judicious use of a cardioselective beta-receptor blocker may be considered, bearing in mind that such medicine can produce bronchospasm. Cardiac monitoring is recommended in cases of overdosage.

10.1 Fluticasone Furoate

Because of low systemic bioavailability (15.2%) and an absence of acute drug-related systemic findings in clinical trials, overdosage of fluticasone furoate is unlikely to require any treatment other than observation. If used at excessive doses for prolonged periods, systemic effects such as hypercorticism may occur [see *Warnings and Precautions* (3.8)].

Single- and repeat-dose trials of fluticasone furoate at doses of 50 to 4,000 mcg have been studied in human subjects. Decreases in mean serum cortisol were observed at dosages of 500 mcg or higher given once daily for 14 days.

10.2 Vilanterol

The expected signs and symptoms with overdosage of vilanterol are those of excessive beta-adrenergic stimulation and/or occurrence or exaggeration of any of the signs and symptoms of beta-adrenergic stimulation (e.g., seizures, angina, hypertension or hypotension, tachycardia with rates up to 200 beats/min, arrhythmias, nervousness, headache, tremor, muscle cramps, dry mouth, palpitation, nausea, dizziness, fatigue, malaise, insomnia, hyperglycemia, hypokalemia,

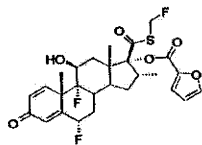
21

metabolic acidosis). As with all inhaled sympathomimetic medicines, cardiac arrest and even death may be associated with an overdose of vilanterol.

11 DESCRIPTION

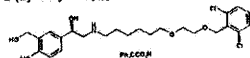
BREO ELLIPTA 100/25 and BREO ELLIPTA 200/25 are inhalation powders for oral inhalation that contain a combination of fluticasone furoate (an ICS) and vilanterol (a LABA).

One active component of BREO ELLIPTA is fluticasone furoate, a synthetic trifluorinated corticosteroid having the chemical name (6 α ,11 β ,16 α ,17 α)-6,9-difluoro-17-[[[fluoro-methyl]thio]carbonyl]-11-hydroxy-16-methyl-3-oxoandrosta-1,4-dien-17-yl 2-furancarboxylate and the following chemical structure:



Fluticasone furoate is a white powder with a molecular weight of 538.6, and the empirical formula is C₂₇H₃₅F₇O₈. It is practically insoluble in water.

The other active component of BREO ELLIPTA is vilanterol trifenate, a LABA with the chemical name triphenylacetic acid-4-[(1R)-2-[[6-(2-[2,6-dichlorobenzyl]oxy)ethoxy]hexyl]amino]-1-hydroxyethyl]-2-(hydroxymethyl)phenol (1:1) and the following chemical structure:



Vilanterol trifenate is a white powder with a molecular weight of 774.8, and the empirical formula is C₂₄H₃₃Cl₂NO₃•C₂₀H₁₄O₂. It is practically insoluble in water.

BREO ELLIPTA is a light grey and pale blue plastic inhaler containing 2 foil blister strips. Each blister on one strip contains a white powder mix of micronized fluticasone furoate (100 or 200 mcg) and lactose monohydrate (12.4 mg), and each blister on the other strip contains a white powder mix of micronized vilanterol trifenate (40 mcg equivalent to 25 mcg of vilanterol), magnesium stearate (125 mcg), and lactose monohydrate (12.34 mg). The lactose monohydrate contains milk proteins. After the inhaler is activated, the powder within both blisters is exposed and ready for dispersion into the airstream created by the patient inhaling through the mouthpiece.

22

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

Under standardized in vitro test conditions, BREO ELLIPTA delivers 92 and 184 mcg of fluticasone furoate and 22 mcg of vilanterol per blister when tested at a flow rate of 60 L/min for 4 seconds.

In adult subjects with obstructive lung disease and severely compromised lung function (COPD with FEV₁/FVC <70% and FEV₁ <30% predicted or FEV₁ <50% predicted plus chronic respiratory failure), mean peak inspiratory flow through the ELLIPTA inhaler was 66.5 L/min (range: 43.5 to 81.0 L/min).

In adult subjects with severe asthma, mean peak inspiratory flow through the ELLIPTA inhaler was 96.6 L/min (range: 72.4 to 124.6 L/min).

The actual amount of drug delivered to the lung will depend on patient factors, such as inspiratory flow profile.

12 CLINICAL PHARMACOLOGY

12.1 Mechanism of Action

BREO ELLIPTA

Since BREO ELLIPTA contains both fluticasone furoate and vilanterol, the mechanisms of action described below for the individual components apply to BREO ELLIPTA. These drugs represent 2 different classes of medications (a synthetic corticosteroid and a LABA) that have different effects on clinical and physiological indices.

Fluticasone Furoate

Fluticasone furoate is a synthetic trifluorinated corticosteroid with anti-inflammatory activity. Fluticasone furoate has been shown in vitro to exhibit a binding affinity for the human glucocorticoid receptor that is approximately 29.9 times that of dexamethasone and 1.7 times that of fluticasone propionate. The clinical relevance of these findings is unknown.

The precise mechanism through which fluticasone furoate affects COPD and asthma symptoms is not known. Inflammation is an important component in the pathogenesis of COPD and asthma. Corticosteroids have been shown to have a wide range of actions on multiple cell types (e.g., mast cells, eosinophils, neutrophils, macrophages, lymphocytes) and mediators (e.g., histamine, eicosanoids, leukotrienes, cytokines) involved in inflammation. Specific effects of fluticasone furoate demonstrated in in vitro and in vivo models included activation of the glucocorticoid response element, inhibition of pro-inflammatory transcription factors such as NFκB, and inhibition of antigen-induced lung eosinophilia in sensitized rats. These anti-inflammatory actions of corticosteroids may contribute to their efficacy.

Vilanterol

Vilanterol is a LABA. In vitro tests have shown the functional selectivity of vilanterol is similar to salmeterol. The clinical relevance of this in vitro finding is unknown.

23

Although beta₂-receptors are the predominant adrenergic receptors in bronchial smooth muscle and beta₁-receptors are the predominant receptors in the heart, there are also beta₂-receptors in the human heart comprising 10% to 50% of the total beta-adrenergic receptors. The precise function of these receptors has not been established, but they raise the possibility that even highly selective beta₂-agonists may have cardiac effects.

The pharmacologic effects of beta₂-adrenoceptor agonist drugs, including vilanterol, are at least in part attributable to stimulation of intracellular adenylyl cyclase, the enzyme that catalyzes the conversion of adenosine triphosphate (ATP) to cyclic-3',5'-adenosine monophosphate (cyclic AMP). Increased cyclic AMP levels cause relaxation of bronchial smooth muscle and inhibition of release of mediators of immediate hypersensitivity from cells, especially from mast cells.

12.2 Pharmacodynamics

Cardiac Electrophysiology

Healthy Subjects: QTc interval prolongation was studied in a double-blind, multiple-dose, placebo- and positive-controlled crossover study in 85 healthy volunteers. The maximum mean (95% upper confidence bound) difference in QTcF from placebo after baseline-correction was 4.9 (7.5) milliseconds and 9.6 (12.2) milliseconds seen 30 minutes after dosing for fluticasone furoate/vilanterol 200 mcg/25 mcg and fluticasone furoate/vilanterol 800 mcg/100 mcg, respectively.

A dose-dependent increase in heart rate was also observed. The maximum mean (95% upper confidence bound) difference in heart rate from placebo after baseline-correction was 7.8 (9.4) beats/min and 17.1 (18.7) beats/min seen 10 minutes after dosing for fluticasone furoate/vilanterol 200 mcg/25 mcg and fluticasone furoate/vilanterol 800 mcg/100 mcg, respectively.

Hypothalamic-Pituitary-Adrenal Axis Effects

Healthy Subjects: Inhaled fluticasone furoate at repeat doses up to 400 mcg was not associated with statistically significant decreases in serum or urinary cortisol in healthy subjects. Decreases in serum and urine cortisol levels were observed at fluticasone furoate exposures several-fold higher than exposures observed at the therapeutic dose.

Subjects with Chronic Obstructive Pulmonary Disease: In a trial with subjects with COPD, treatment with fluticasone furoate (50, 100, or 200 mcg)/vilanterol 25 mcg, vilanterol 25 mcg, and fluticasone furoate (100 or 200 mcg) for 6 months did not affect 24-hour urinary cortisol excretion. A separate trial with subjects with COPD demonstrated no effects on serum cortisol after 28 days of treatment with fluticasone furoate (50, 100, or 200 mcg)/vilanterol 25 mcg.

Subjects with Asthma: A randomized, double-blind, parallel-group trial in 185 subjects with asthma showed no difference between once-daily treatment with fluticasone furoate/vilanterol 100 mcg/25 mcg or fluticasone furoate/vilanterol 200 mcg/25 mcg compared with placebo on serum cortisol weighted mean (0 to 24 hours), serum cortisol AUC₀₋₂₄, and 24-hour urinary

24

cortisol after 6 weeks of treatment, whereas prednisolone 10 mg given once daily for 7 days resulted in significant cortisol suppression.

12.3 Pharmacokinetics

Linear pharmacokinetics was observed for fluticasone furoate (200 to 800 mcg) and vilanterol (25 to 100 mcg). On repeated once-daily inhalation administration, steady state of fluticasone furoate and vilanterol plasma concentrations was achieved after 6 days, and the accumulation was up to 2.6-fold for fluticasone furoate and 2.4-fold for vilanterol as compared with single dose.

Absorption

Fluticasone Furoate: Fluticasone furoate plasma levels may not predict therapeutic effect. Peak plasma concentrations are reached within 0.5 to 1 hour. Absolute bioavailability of fluticasone furoate when administered by inhalation was 15.2%, primarily due to absorption of the inhaled portion of the dose delivered to the lung. Oral bioavailability from the swallowed portion of the dose is low (approximately 1.3%) due to extensive first-pass metabolism. Systemic exposure (AUC) in subjects with COPD or asthma was 46% or 7% lower, respectively, than observed in healthy subjects.

Vilanterol: Vilanterol plasma levels may not predict therapeutic effect. Peak plasma concentrations are reached within 10 minutes following inhalation. Absolute bioavailability of vilanterol when administered by inhalation was 27.3%, primarily due to absorption of the inhaled portion of the dose delivered to the lung. Oral bioavailability from the swallowed portion of the dose of vilanterol is low (<2%) due to extensive first-pass metabolism. Systemic exposure (AUC) in subjects with COPD was 24% higher than observed in healthy subjects. Systemic exposure (AUC) in subjects with asthma was 21% lower than observed in healthy subjects.

Distribution

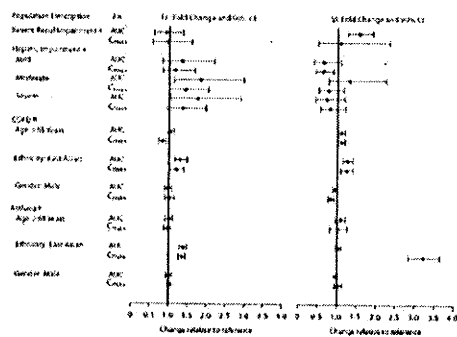
Fluticasone Furoate: Following intravenous administration to healthy subjects, the mean volume of distribution at steady state was 661 L. Binding of fluticasone furoate to human plasma proteins was high (99.6%).

Vilanterol: Following intravenous administration to healthy subjects, the mean volume of distribution at steady state was 165 L. Binding of vilanterol to human plasma proteins was 93.9%.

Metabolism

Fluticasone Furoate: Fluticasone furoate is cleared from systemic circulation principally by hepatic metabolism via CYP3A4 to metabolites with significantly reduced corticosteroid activity. There was no in vivo evidence for cleavage of the furoate moiety resulting in the formation of fluticasone.

Figure 1. Impact of Intrinsic Factors on the Pharmacokinetics (PK) of Fluticasone Furoate (FF) and Vilanterol (VI) Following Administration as Fluticasone Furoate/Vilanterol Combination



* Severe renal impairment (CrCl <30 mL/min) compared with healthy subjects; mild (Child-Pugh A), moderate (Child-Pugh B), and severe (Child-Pugh C) hepatic impairment compared with healthy subjects.
 † For COPD and asthma, the following comparisons were made: age compared with ≤65 years, gender compared with female, and ethnicity compared with white.

Racial or Ethnic Groups: Systemic exposure [AUC₍₀₋₂₄₎] to inhaled fluticasone furoate 200 mcg was 27% to 49% higher in healthy subjects of Japanese, Korean, and Chinese heritage compared with white subjects. Similar differences were observed for subjects with COPD or asthma (Figure 1). However, there is no evidence that this higher exposure to fluticasone furoate results in clinically relevant effects on urinary cortisol excretion or on efficacy in these racial groups.

There was no effect of race on the pharmacokinetics of vilanterol in subjects with COPD. In subjects with asthma, vilanterol C_{max} is estimated to be higher (3-fold) and AUC₍₀₋₂₄₎ comparable for those subjects from an Asian heritage compared with subjects from a non-Asian heritage. However, the higher C_{max} values are similar to those seen in healthy subjects.

Patients with Hepatic Impairment: Fluticasone Furoate: Following repeat dosing of fluticasone furoate/vilanterol 200 mcg/25 mcg (100 mcg/12.5 mcg in the severe impairment group) for 7 days, there was an increase of 34%, 83%, and 75% in fluticasone furoate systemic exposure

Vilanterol: Vilanterol is mainly metabolized, principally via CYP3A4, to a range of metabolites with significantly reduced β₁- and β₂-agonist activity.

Elimination

Fluticasone Furoate: Fluticasone furoate and its metabolites are eliminated primarily in the feces, accounting for approximately 101% and 90% of the orally and intravenously administered doses, respectively. Urinary excretion accounted for approximately 1% and 2% of the orally and intravenously administered doses, respectively. Following repeat-dose inhaled administration, the plasma elimination phase half-life averaged 24 hours.

Vilanterol: Following oral administration, vilanterol was eliminated mainly by metabolism followed by excretion of metabolites in urine and feces (approximately 70% and 30% of the recovered radioactive dose, respectively). The plasma elimination half-life of vilanterol, as determined from inhalation administration of multiple doses of vilanterol 25 mcg, is 21.3 hours in subjects with COPD and 16.0 hours in subjects with asthma.

Specific Populations

The effect of renal and hepatic impairment and other intrinsic factors on the pharmacokinetics of fluticasone furoate and vilanterol is shown in Figure 1.

(AUC) in subjects with mild, moderate, and severe hepatic impairment, respectively, compared with healthy subjects (Figure 1).

In subjects with moderate hepatic impairment receiving fluticasone furoate/vilanterol 200 mcg/25 mcg, mean serum cortisol (0 to 24 hours) was reduced by 34% (90% CI: 11%, 51%) compared with healthy subjects. In subjects with severe hepatic impairment receiving fluticasone furoate/vilanterol 100 mcg/12.5 mcg, mean serum cortisol (0 to 24 hours) was increased by 14% (90% CI: -16%, 55%) compared with healthy subjects. Patients with moderate to severe hepatic disease should be closely monitored.

Vilanterol: Hepatic impairment had no effect on vilanterol systemic exposure [C_{max} and AUC₍₀₋₂₄₎ on Day 7] following repeat-dose administration of fluticasone furoate/vilanterol 200 mcg/25 mcg (100 mcg/12.5 mcg in the severe impairment group) for 7 days (Figure 1).

There were no additional clinically relevant effects of the fluticasone furoate/vilanterol combinations on heart rate or serum potassium in subjects with mild or moderate hepatic impairment (vilanterol 25 mcg combination) or with severe hepatic impairment (vilanterol 12.5 mcg combination) compared with healthy subjects.

Patients with Renal Impairment: Fluticasone furoate systemic exposure was not increased and vilanterol systemic exposure [AUC₍₀₋₂₄₎] was 56% higher in subjects with severe renal impairment compared with healthy subjects (Figure 1). There was no evidence of greater corticosteroid or beta-agonist class-related systemic effects (assessed by serum cortisol, heart rate, and serum potassium) in subjects with severe renal impairment compared with healthy subjects.

Drug Interaction Studies

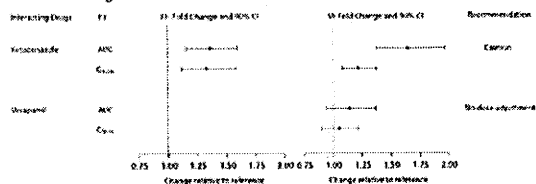
There were no clinically relevant differences in the pharmacokinetics or pharmacodynamics of either fluticasone furoate or vilanterol when administered in combination compared with administration alone. The potential for fluticasone furoate and vilanterol to inhibit or induce metabolic enzymes and transporter systems is negligible at low inhalation doses.

Inhibitors of Cytochrome P450 3A4: The exposure (AUC) of fluticasone furoate and vilanterol were 36% and 65% higher, respectively, when coadministered with ketoconazole 400 mg compared with placebo (Figure 2). The increase in fluticasone furoate exposure was associated with a 27% reduction in weighted mean serum cortisol (0 to 24 hours). The increase in vilanterol exposure was not associated with an increase in beta-agonist-related systemic effects on heart rate or blood potassium.

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

JORGE D. DI LELLO
ESCRIBANO

Figure 2. Impact of Coadministered Drugs* on the Pharmacokinetics (PK) of Fluticasone Furoate (FF) and Vilanterol (VI) Following Administration as Fluticasone Furoate/Vilanterol Combination or Vilanterol Coadministered with a Long-acting Muscarinic Antagonist



* Compared with placebo group.

Inhibitors of P-glycoprotein: Fluticasone furoate and vilanterol are both substrates of P-glycoprotein (P-gp). Coadministration of repeat-dose (240 mg once daily) verapamil (a potent P-gp inhibitor and moderate CYP3A4 inhibitor) did not affect the vilanterol C_{max} or AUC in healthy subjects (Figure 2). Drug interaction trials with a specific P-gp inhibitor and fluticasone furoate have not been conducted.

13 NONCLINICAL TOXICOLOGY

13.1 Carcinogenesis, Mutagenesis, Impairment of Fertility

BREO ELLIPTA

No studies of carcinogenicity, mutagenicity, or impairment of fertility were conducted with BREO ELLIPTA; however, studies are available for the individual components, fluticasone furoate and vilanterol, as described below.

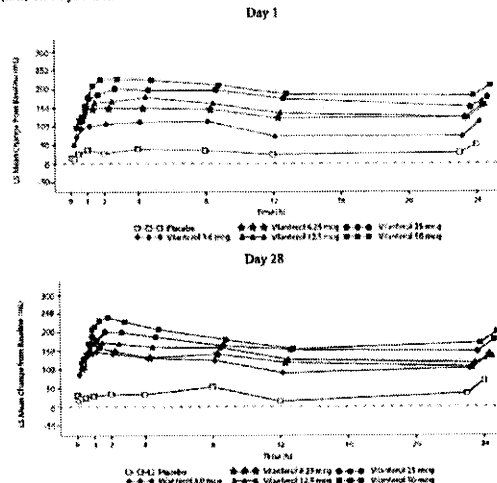
Fluticasone Furoate

Fluticasone furoate produced no treatment-related increases in the incidence of tumors in 2-year inhalation studies in rats and mice at inhaled doses up to 9 and 19 mcg/kg/day, respectively (approximately 0.5 times the MRHDID in adults on a mcg/m³ basis).

Fluticasone furoate did not induce gene mutation in bacteria or chromosomal damage in a mammalian cell mutation test in mouse lymphoma L5178Y cells *in vitro*. There was also no evidence of genotoxicity in the *in vivo* micronucleus test in rats.

No evidence of impairment of fertility was observed in male and female rats at inhaled fluticasone furoate doses up to 29 and 91 mcg/kg/day, respectively (approximately 3 and 8 times, respectively, the MRHDID based on AUC) [see Use in Specific Populations (8.1)].

Figure 3. Least Squares (LS) Mean Change from Baseline in Postdose Serial FEV₁ (0-24 h) (mL) on Days 1 and 28



The differences in trough FEV₁ on Day 28 from placebo for the 3-, 6.25-, 12.5-, 25-, and 50-mcg doses were 92 mL (95% CI: 39, 144), 98 mL (95% CI: 46, 150), 110 mL (95% CI: 57, 162), 137 mL (95% CI: 85, 190), and 165 mL (95% CI: 112, 217), respectively. These results supported the evaluation of vilanterol 25 mcg once daily in the confirmatory trials for COPD.

Dose Selection for Fluticasone Furoate

Dose selection of fluticasone furoate for Phase 3 trials in subjects with COPD was based on dose-ranging trials conducted in subjects with asthma; these trials are described in detail below [see Clinical Studies (1.2)].

Vilanterol

In a 2-year carcinogenicity study in mice, vilanterol caused a statistically significant increase in ovarian tubulostromal adenomas in females at an inhalation dose of 29,500 mcg/kg/day (approximately 8,750 times the MRHDID in adults on an AUC basis). No increase in tumors was seen at an inhalation dose of 615 mcg/kg/day (approximately 530 times the MRHDID in adults on an AUC basis).

In a 2-year carcinogenicity study in rats, vilanterol caused statistically significant increases in mesovarian leiomyomas in females and shortening of the latency of pituitary tumors at inhalation doses greater than or equal to 84.4 mcg/kg/day (greater than or equal to approximately 45 times the MRHDID in adults on an AUC basis). No tumors were seen at an inhalation dose of 10.5 mcg/kg/day (approximately 2 times the MRHDID in adults on an AUC basis).

These tumor findings in rodents are similar to those reported previously for other beta-adrenergic agonist drugs. The relevance of these findings to human use is unknown.

Vilanterol tested negative in the following genotoxicity assays: the *in vitro* Ames assay, *in vivo* rat bone marrow micronucleus assay, *in vivo* rat unscheduled DNA synthesis (UDS) assay, and *in vitro* Syrian hamster embryo (SHE) cell assay. Vilanterol tested equivocal in the *in vitro* mouse lymphoma assay.

No evidence of impairment of fertility was observed in male and female rats at inhaled vilanterol doses up to 31,500 and 37,100 mcg/kg/day, respectively (approximately 5,490 times the MRHDID based on AUC).

14 CLINICAL STUDIES

14.1 Chronic Obstructive Pulmonary Disease

The safety and efficacy of BREO ELLIPTA were evaluated in more than 24,000 subjects with COPD. The development program included 4 confirmatory trials of 6 and 12 months' duration, three 12-week active comparator trials with fluticasone propionate/salmeterol 250 mcg/50 mcg, 1 long-term trial, and dose-ranging trials of shorter duration. The efficacy of BREO ELLIPTA is based primarily on the dose-ranging trials and the 4 confirmatory trials described below.

Dose Selection for Vilanterol

Dose selection for vilanterol in COPD was supported by a 28-day, randomized, double-blind, placebo-controlled, parallel-group trial evaluating 5 doses of vilanterol (3 to 50 mcg) or placebo dosed in the morning in 602 subjects with COPD. Results demonstrated dose-related increases from baseline in FEV₁ at Day 1 and Day 28 (Figure 3).

Confirmatory Trials

The 4 confirmatory trials evaluated the efficacy of BREO ELLIPTA on lung function (Trials 1 and 2) and exacerbations (Trials 3 and 4).

Lung Function: Trials 1 and 2 were 24-week, randomized, double-blind, placebo-controlled trials designed to evaluate the efficacy of BREO ELLIPTA on lung function in subjects with COPD. In Trial 1, subjects were randomized to BREO ELLIPTA 100/25, BREO ELLIPTA 200/25, fluticasone furoate 100 mcg, fluticasone furoate 200 mcg, vilanterol 25 mcg, and placebo. In Trial 2, subjects were randomized to BREO ELLIPTA 100/25, fluticasone furoate/vilanterol 50 mcg/25 mcg, fluticasone furoate 100 mcg, vilanterol 25 mcg, and placebo. All treatments were administered as 1 inhalation once daily.

Of the 2,254 patients, 70% were male and 84% were white. They had a mean age of 62 years and an average smoking history of 44 pack years, with 54% identified as current smokers. At screening, the mean postbronchodilator percent predicted FEV₁ was 48% (range: 14% to 87%), mean postbronchodilator FEV₁/FVC ratio was 47% (range: 17% to 88%), and the mean percent reversibility was 14% (range: -41% to 152%).

The co-primary efficacy variables in both trials were weighted mean FEV₁ (0 to 4 hours) postdose on Day 168 and change from baseline in trough FEV₁ on Day 169 (the mean of the FEV₁ values obtained 23 and 24 hours after the final dose on Day 168). The weighted mean comparison of the fluticasone furoate/vilanterol combination with fluticasone furoate was assessed to evaluate the contribution of vilanterol to BREO ELLIPTA. The trough FEV₁ comparison of the fluticasone furoate/vilanterol combination with vilanterol was assessed to evaluate the contribution of fluticasone furoate to BREO ELLIPTA.

BREO ELLIPTA 100/25 demonstrated a larger increase in the weighted mean FEV₁ (0 to 4 hours) relative to placebo and fluticasone furoate 100 mcg at Day 168 (Table 5).

F. WACHTEL
 TORA PÚBLICA
 IDIOMA INGLÉS -
 277 CAPITAL FEDERAL
 C.T.P.C.B.A. Nro. 2420
 MIRIAM F. V.
 TRADUCTORA
 IDIOMA
 MAT. 79 IX - F2 277
 INSCRIP. C.T.

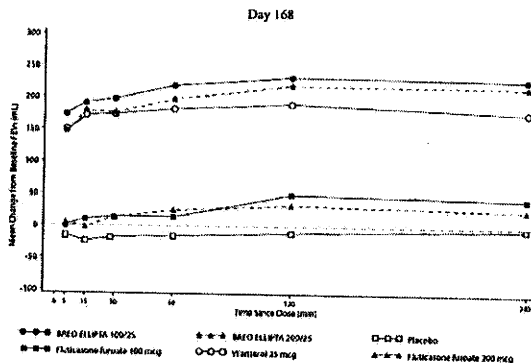
GlaxoSmithKline Argentina S.A.
 Claudia A. Scasserra
 CO-DIRECTORA TÉCNICA M.P. 18464
 AFODERADA

Table 5. Least Squares Mean Change from Baseline in Weighted Mean FEV₁ (0-4 h) and Trough FEV₁ at 6 Months

Treatment	n	Weighted Mean FEV ₁ (0-4 h)* (mL)			Trough FEV ₁ * (mL)	
		Difference from			Difference from	
		Placebo (95% CI)	Fluticasone Furoate 100 mcg (95% CI)	Fluticasone Furoate 200 mcg (95% CI)	Placebo (95% CI)	Vilanterol 25 mcg (95% CI)
Trial 1						
BREO ELLIPTA 100/25	204	214 (161, 266)	168 (116, 220)	—	144 (91, 197)	45 (-8, 97)
BREO ELLIPTA 200/25	205	209 (157, 261)	—	168 (117, 219)	131 (80, 183)	32 (-19, 83)
Trial 2						
BREO ELLIPTA 100/25	206	173 (123, 224)	120 (70, 170)	—	115 (60, 169)	48 (-6, 102)

* At Day 168.
† At Day 169.

Serial spirometric evaluations were performed predose and up to 4 hours after dosing. Results from Trial 1 at Day 1 and Day 168 are shown in Figure 4. Similar results were seen in Trial 2 (not shown).

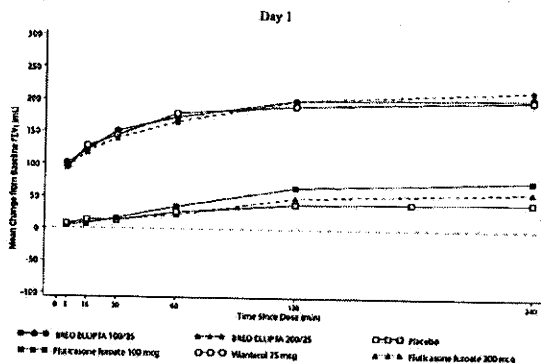


The second co-primary variable was change from baseline in trough FEV₁ following the final treatment day. At Day 169, both Trials 1 and 2 demonstrated significant increases in trough FEV₁ for all strengths of the fluticasone furoate/vilanterol combination compared with placebo (Table 5). The comparison of BREO ELLIPTA 100/25 with vilanterol did not achieve statistical significance (Table 5).

Trials 1 and 2 evaluated FEV₁ as a secondary endpoint. Peak FEV₁ was defined as the maximum postdose FEV₁ recorded within 4 hours after the first dose of trial medicine on Day 1 (measurements recorded at 5, 15, and 30 minutes and 1, 2, and 4 hours). In both trials, differences in mean change from baseline in peak FEV₁ were observed for the groups receiving BREO ELLIPTA 100/25 compared with placebo (152 and 139 mL, respectively). The median time to onset, defined as a 100-mL increase from baseline in FEV₁, was 16 minutes in subjects receiving BREO ELLIPTA 100/25.

Exacerbations: Trials 3 and 4 were randomized, double-blind, 52-week trials designed to evaluate the effect of BREO ELLIPTA on the rate of moderate and severe COPD exacerbations. All subjects were treated with fluticasone propionate/salmeterol 250 mcg/50 mcg twice daily during a 4-week run-in period prior to being randomly assigned to 1 of the following treatment groups: BREO ELLIPTA 100/25, BREO ELLIPTA 200/25, fluticasone furoate/vilanterol 50 mcg/25 mcg, or vilanterol 25 mcg.

Figure 4. Raw Mean Change from Baseline in Postdose Serial FEV₁ (0-4 h) (mL) on Days 1 and 168



The primary efficacy variable in both trials was the annual rate of moderate/severe exacerbations. The comparison of the fluticasone furoate/vilanterol combination with vilanterol was assessed to evaluate the contribution of fluticasone furoate to BREO ELLIPTA. In these 2 trials, exacerbations were defined as worsening of 2 or more major symptoms (dyspnea, sputum volume, and sputum purulence) or worsening of any 1 major symptom together with any 1 of the following minor symptoms: sore throat, colds (nasal discharge and/or nasal congestion), fever without other cause, and increased cough or wheeze for at least 2 consecutive days. COPD exacerbations were considered to be of moderate severity if treatment with systemic corticosteroids and/or antibiotics was required and were considered to be severe if hospitalization was required.

Trials 3 and 4 included 3,255 subjects, of which 57% were male and 85% were white. They had a mean age of 64 years and an average smoking history of 46 pack years, with 44% identified as current smokers. At screening, the mean postbronchodilator percent predicted FEV₁ was 45% (range: 12% to 91%), and mean postbronchodilator FEV₁/FVC ratio was 46% (range: 17% to 81%), indicating that the subject population had moderate to very severely impaired airflow obstruction. The mean percent reversibility was 15% (range: -65% to 313%).

Subjects treated with BREO ELLIPTA 100/25 had a lower annual rate of moderate/severe COPD exacerbations compared with vilanterol in both trials (Table 6).

Table 6. Moderate and Severe Chronic Obstructive Pulmonary Disease Exacerbations

Treatment	n	Mean Annual Rate (exacerbations/year)	Ratio vs. Vilanterol	95% CI
Trial 3				
BREO ELLIPTA 100/25	403	0.90	0.79	0.64, 0.97
BREO ELLIPTA 200/25	409	0.79	0.69	0.56, 0.85
Fluticasone furoate/vilanterol 50 mcg/25 mcg	412	0.92	0.81	0.66, 0.99
Vilanterol 25 mcg	409	1.14	—	—
Trial 4				
BREO ELLIPTA 100/25	403	0.70	0.66	0.54, 0.81
BREO ELLIPTA 200/25	402	0.90	0.85	0.70, 1.04
Fluticasone furoate/vilanterol 50 mcg/25 mcg	408	0.92	0.87	0.72, 1.06
Vilanterol 25 mcg	409	1.05	—	—

Comparator Trials

Three 12-week, randomized, double-blind, double-dummy trials were conducted with BREO ELLIPTA 100/25 once daily versus fluticasone propionate/salmeterol 250 mcg/50 mcg twice daily to evaluate the efficacy of serial lung function of BREO ELLIPTA in subjects with COPD.

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

JORGE D. DILELLO
 ESCRIBANO

The primary endpoint of each study was change from baseline in weighted mean FEV₁ (0 to 24 hours) on Day 84. Of the 519 patients in Trial 5, 64% were male and 97% were white; mean age was 61 years; average smoking history was 40 pack years, with 55% identified as current smokers. At screening in the treatment group using BREO ELLIPTA 100/25, the mean postbronchodilator percent predicted FEV₁ was 48% (range: 19% to 70%), the mean (SD) FEV₁/FVC ratio was 0.51 (0.11), and the mean percent reversibility was 11% (range: -12% to 83%). At screening in the treatment group using fluticasone propionate/salmeterol 250 mcg/50 mcg, the mean postbronchodilator percent predicted FEV₁ was 47% (range: 14% to 71%), the mean (SD) FEV₁/FVC ratio was 0.49 (0.10), and the mean percent reversibility was 11% (range: -13% to 50%).

Of the 511 patients in Trial 6, 68% were male and 94% were white; mean age was 62 years; average smoking history was 35 pack years, with 52% identified as current smokers. At screening in the treatment group using BREO ELLIPTA 100/25, the mean postbronchodilator percent predicted FEV₁ was 48% (range: 18% to 70%), the mean (SD) FEV₁/FVC ratio was 0.51 (0.10), and the mean percent reversibility was 12% (range: -56% to 77%). At screening in the treatment group using fluticasone propionate/salmeterol 250 mcg/50 mcg, the mean postbronchodilator percent predicted FEV₁ was 49% (range: 15% to 70%), the mean (SD) FEV₁/FVC ratio was 0.50 (0.10), and the mean percent reversibility was 12% (range: -66% to 72%).

Of the 828 patients in Trial 7, 72% were male and 98% were white; mean age was 61 years; average smoking history was 38 pack years, with 60% identified as current smokers. At screening in the treatment group using BREO ELLIPTA 100/25, the mean postbronchodilator percent predicted FEV₁ was 48% (range: 18% to 70%), the mean (SD) FEV₁/FVC ratio was 0.52 (0.10), and the mean percent reversibility was 12% (range: -26% to 84%). At screening in the treatment group using fluticasone propionate/salmeterol 250 mcg/50 mcg, the mean postbronchodilator percent predicted FEV₁ was 48% (range: 16% to 70%), the mean (SD) FEV₁/FVC ratio was 0.51 (0.10), and the mean percent reversibility was 12% (range: -15% to 67%).

In Trial 5, the mean (SE) change from baseline in weighted mean FEV₁ (0 to 24 hours) with BREO ELLIPTA 100/25 was 174 (15) mL compared with 94 (16) mL with fluticasone propionate/salmeterol 250 mcg/50 mcg (treatment difference 80 mL; 95% CI: 37, 124; P<0.001). In Trials 6 and 7, the mean (SE) change from baseline in weighted mean FEV₁ (0 to 24 hours) with BREO ELLIPTA 100/25 was 142 (18) mL and 168 (12) mL, respectively, compared with 114 (18) mL and 142 (12) mL, respectively, for fluticasone propionate/salmeterol 250 mcg/50 mcg (Trial 6 treatment difference 29 mL; 95% CI: -22, 80; P = 0.267; Trial 7 treatment difference 25 mL; 95% CI: -8, 59; P = 0.137).

MIRIAM F
TRADUCTOR
IDIO
MAT. TO IX - Fº
INSCRIP. C

ACHTEL
A PÚBLICA
INGLES
CAPITAL FEDERAL
C.B.A. Nro. 2420

Mortality Trial

A randomized, double-blind, multicenter, multinational trial prospectively evaluated the efficacy of BREO ELLIPTA 100/25 compared with placebo on survival. The trial was event-driven and patients were followed until a sufficient number of deaths occurred. In this trial, 16,568 subjects aged 40 to 80 years received BREO ELLIPTA 100/25 (n = 4,140), fluticasone furoate 100 mcg (n = 4,157), vilanterol 25 mcg (n = 4,140), or placebo (n = 4,131). Subjects were treated for up to 4 years, with a median treatment duration of 1.5 years. Median duration of follow-up for the endpoint of survival was 1.8 years for all treatment groups. All subjects had COPD with moderate airflow limitation ($\geq 50\%$ and $\leq 70\%$ predicted FEV₁) and either had a history of, or were at risk of, cardiovascular disease. The primary endpoint was all-cause mortality. Secondary efficacy endpoints included the rate of decline in FEV₁, annual rate of moderate/severe COPD exacerbations, and health-related quality of life as measured by the St. George's Respiratory Questionnaire for COPD patients (SGRQ-C).

Survival: Survival with BREO ELLIPTA 100/25 was not significantly improved compared with placebo (hazard ratio 0.88; 95% CI: 0.74, 1.04). Mortality per 100 patient-years was 3.1 for BREO ELLIPTA 100/25, 3.5 for placebo, 3.2 for fluticasone furoate, and 3.4 for vilanterol.

Lung Function: A reduction of 8 mL/year was estimated on-treatment for BREO ELLIPTA 100/25 compared with placebo in the rate of lung function decline as measured by FEV₁ (95% CI: 1, 15).

Exacerbations: Treatment with BREO ELLIPTA 100/25 reduced the on-treatment annual rate of moderate/severe exacerbations by 29% compared with placebo (95% CI: 22, 35). Treatment with BREO ELLIPTA 100/25 reduced the annual rate of moderate/severe exacerbations by 19% compared with fluticasone furoate (95% CI: 12, 26) and by 21% compared with vilanterol (95% CI: 14, 28). The on-treatment annual rate of moderate/severe exacerbations was 0.25 for BREO ELLIPTA 100/25, 0.35 for placebo, 0.31 for fluticasone furoate, and 0.31 for vilanterol.

Treatment with BREO ELLIPTA 100/25 reduced the on-treatment annual rate of severe exacerbations (i.e., requiring hospitalization) by 27% compared with placebo (95% CI: 13, 39). Treatment with BREO ELLIPTA 100/25 reduced the on-treatment annual rate of exacerbations requiring hospitalization by 11% compared with fluticasone furoate (95% CI: -6, 25) and by 9% compared with vilanterol (95% CI: -8, 24).

Health-Related Quality of Life: The St. George's Respiratory Questionnaire (SGRQ) is a disease-specific patient-reported instrument that measures symptoms, activities, and impact on daily life. The SGRQ-C, a shorter version derived from the original SGRQ, was used in this trial. Results were transformed to the SGRQ for reporting purposes. In a subset of 4,443 subjects, the on-treatment SGRQ responder rates at 1 year (defined as a change in score of 4 or more as threshold) were 49% for BREO ELLIPTA 100/25, 47% for placebo, 48% for fluticasone furoate, and 48% for vilanterol (odds ratio 1.18; 95% CI: 0.97, 1.44 for BREO ELLIPTA 100/25 compared with placebo).

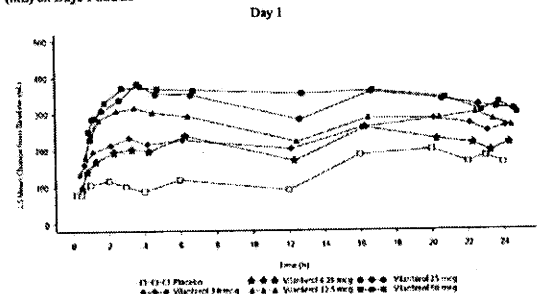
14.2 Asthma

The safety and efficacy of BREO ELLIPTA were evaluated in 9,969 subjects with asthma. The development program included 4 confirmatory trials (2 of 12 weeks' duration, 1 of 24 weeks' duration, 1 exacerbation trial of 24 to 76 weeks' duration), one 24-week active comparator trial with fluticasone propionate/salmeterol 250 mcg/50 mcg, and dose-ranging trials of shorter duration. The efficacy of BREO ELLIPTA is based primarily on the dose-ranging trials and the 4 confirmatory trials described below.

Dose Selection for Vilanterol

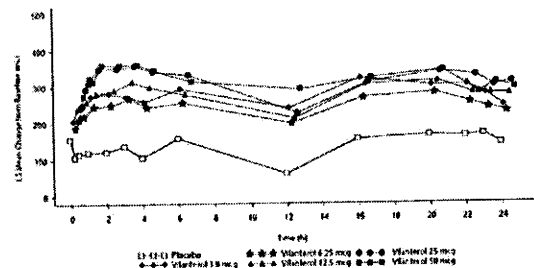
Dose selection for vilanterol in asthma was supported by a 28-day, randomized, double-blind, placebo-controlled, parallel-group trial evaluating 5 doses of vilanterol (3 to 50 mcg) or placebo dosed in the evening in 607 subjects with asthma. Results demonstrated dose-related increases from baseline in FEV₁ at Day 1 and Day 28 (Figure 5).

Figure 5. Least Squares (LS) Mean Change from Baseline in Postdose Serial FEV₁ (0-24 h) (mL) on Days 1 and 28



Day 1

Day 28



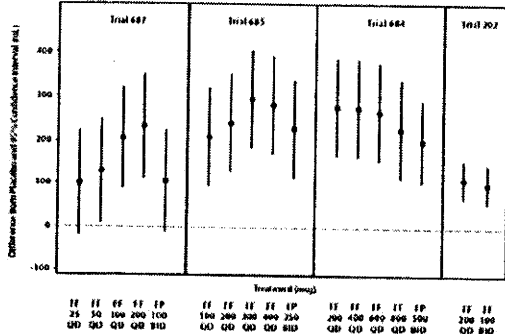
The differences in trough FEV₁ on Day 28 from placebo for the 3-, 6.25-, 12.5-, 25-, and 50-mcg doses were 64 mL (95% CI: -36, 164), 69 mL (95% CI: -29, 168), 130 mL (95% CI: 30, 230), 121 mL (95% CI: 23, 220), and 162 mL (95% CI: 62, 261), respectively. These results and results of the secondary endpoints supported the evaluation of vilanterol 25 mcg once daily in the confirmatory trials for asthma.

Dose Selection for Fluticasone Furoate

Eight doses of fluticasone furoate ranging from 25 to 800 mcg once daily were evaluated in 3 randomized, double-blind, placebo-controlled, 8-week trials in subjects with asthma. A dose-related increase in trough FEV₁ at Week 8 was seen for doses from 25 to 200 mcg with no consistent additional benefit for doses above 200 mcg. To evaluate dosing frequency, a separate trial compared fluticasone furoate 200 mcg once daily and fluticasone furoate 100 mcg twice daily. The results supported the selection of the once-daily dosing frequency (Figure 6).

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

Figure 6. Fluticasone Furoate Dose-Ranging and Dose-Frequency Trials



FF = fluticasone furoate, FP = fluticasone propionate, QD = once daily, BID = twice daily.

Confirmatory Trials

The efficacy of BREO ELLIPTA was evaluated in 4 randomized, double-blind, parallel-group clinical trials in adult and adolescent subjects with asthma. Three (3) trials were designed to evaluate the safety and efficacy of BREO ELLIPTA given once daily in subjects who were not controlled on their current treatments of ICS or combination therapy consisting of an ICS plus a LABA (Trials 1, 2, and 3). A 24- to 76-week exacerbation trial was designed to demonstrate that treatment with BREO ELLIPTA 100/25 significantly decreased the risk of asthma exacerbations as measured by time to first asthma exacerbation when compared with fluticasone furoate 100 mcg (Trial 5). This trial enrolled subjects who had 1 or more asthma exacerbations in the year prior to trial entry. The demographics of these 4 trials and the comparator trial (Trial 6) are provided in Table 7. While subjects aged 12 to 17 years were included in these trials, BREO ELLIPTA is not approved for use in this age group [see Indications (1.2), Adverse Reactions (6.2), Use in Specific Populations (8.4)].

Table 8. Change from Baseline in Weighted Mean FEV₁ (0-24 h) (mL) and Trough FEV₁ (mL) at Study Endpoint (Trials 1, 2, and 3)

Study (Duration)	Background Treatment	Treatment	n	Weighted Mean FEV ₁ (0-24 h) (mL)		
				Placebo (95% CI)	Fluticasone Furoate 100 mcg (95% CI)	Fluticasone Furoate 200 mcg (95% CI)
Trial 1 (12 Weeks)				Low- to mid-dose ICS or low-dose ICS + LABA		
BREO ELLIPTA 100/25	108	302	116	(178, 426)	(-5, 236)	—
Trial 2 (12 Weeks)				Mid- to high-dose ICS or mid-dose ICS + LABA		
BREO ELLIPTA 100/25	312	—	108	(45, 171)	—	—
Trial 3 (24 Weeks)				High-dose ICS or mid-dose ICS + LABA		
BREO ELLIPTA 200/25	89	—	136	(1, 270)	—	—
Trough FEV₁ (mL)				Difference from		
				Placebo (95% CI)	Fluticasone Furoate 100 mcg (95% CI)	Fluticasone Furoate 200 mcg (95% CI)
Trial 1 (12 Weeks)				Low- to mid-dose ICS or low-dose ICS + LABA		
BREO ELLIPTA 100/25	200	172	36	(87, 258)	(-48, 120)	—
Trial 2 (12 Weeks)				Mid- to high-dose ICS or mid-dose ICS + LABA		
BREO ELLIPTA 100/25	334	—	77	(16, 138)	—	—
Trial 3 (24 Weeks)				High-dose ICS or mid-dose ICS + LABA		
BREO ELLIPTA 200/25	187	—	193	(108, 277)	—	—

ICS = inhaled corticosteroid, LABA = long-acting beta₂-adrenergic agonist.

In Trial 1, weighted mean FEV₁ (0 to 24 hours) was assessed in a subset of subjects (n = 309). At Week 12, change from baseline in weighted mean FEV₁ (0 to 24 hours) was significantly greater

Table 7. Demography of Asthma Trials 1, 2, 3, 5, and 6

Parameter	Trial 1 n = 609	Trial 2 n = 1,039	Trial 3 n = 586	Trial 5 n = 2,019	Trial 6 n = 806
Mean age (years) (range)	40 (12, 84)	46 (12, 82)	46 (12, 76)	42 (12, 82)	43 (12, 80)
Females (%)	58	60	59	67	61
White (%)	84	88	84	73	59
Duration of asthma (years)	12	18	16	16	21
Never smoked* (%)	N/A	84	N/A	86	81
Pre-dose FEV ₁ (L) at baseline	2.32	1.97	2.15	2.20	2.03
Mean percent predicted FEV ₁ at baseline (%)	70	62	67	72	68
% Reversibility	29	30	29	24	28
Absolute reversibility (mL)	614	563	571	500	512

N/A = Data not collected.

* Trials did not include current smokers; past smokers had fewer than 10 packs per year history.

Trials 1, 2, and 3 were 12- or 24-week trials that evaluated the efficacy of BREO ELLIPTA on lung function in subjects with asthma. In Trial 1, subjects were randomized to BREO ELLIPTA 100/25, fluticasone furoate 100 mcg, or placebo. In Trial 2, subjects were randomized to BREO ELLIPTA 100/25, BREO ELLIPTA 200/25, or fluticasone furoate 100 mcg. In Trial 3, subjects were randomized to BREO ELLIPTA 200/25, fluticasone furoate 200 mcg, or fluticasone propionate 500 mcg. All inhalations were administered once daily, with the exception of fluticasone propionate, which was administered twice daily. Subjects receiving an ICS or an ICS plus a LABA (doses of ICS varied by trial and asthma severity) entered a 4-week run-in period during which LABA treatment was stopped. Subjects reporting symptoms and/or rescue beta₂-agonist medication use during the run-in period were continued in the trial.

In Trials 1 and 3, change from baseline in weighted mean FEV₁ (0 to 24 hours) and change from baseline in trough FEV₁ at approximately 24 hours after the last dose at study endpoint (12 and 24 weeks, respectively) were co-primary efficacy endpoints. In Trial 2, change from baseline in weighted mean FEV₁ (0 to 24 hours) at Week 12 was the primary efficacy endpoint; change from baseline in trough FEV₁ at approximately 24 hours after the last dose at Week 12 was a secondary endpoint. (See Table 8.) Weighted mean FEV₁ (0 to 24 hours) was derived from serial measurements taken within 30 minutes prior to dosing and postdose assessments at 5, 15, and 30 minutes and 1, 2, 3, 4, 5, 12, 16, 20, 23, and 24 hours after the final dose. Other secondary endpoints included change from baseline in percentage of rescue-free 24-hour periods and percentage of symptom-free 24-hour periods over the treatment period.

for BREO ELLIPTA 100/25 compared with placebo (302 mL; 95% CI: 178, 426; $P < 0.001$) (Table 8); change from baseline in weighted mean FEV₁ (0 to 24 hours) for BREO ELLIPTA 100/25 was numerically greater than fluticasone furoate 100 mcg, but not statistically significant (116 mL; 95% CI: -5, 236). At Week 12, change from baseline in trough FEV₁ was significantly greater for BREO ELLIPTA 100/25 compared with placebo (172 mL; 95% CI: 87, 258; $P < 0.001$) (Table 8); change from baseline in trough FEV₁ for BREO ELLIPTA 100/25 was numerically greater than fluticasone furoate 100 mcg, but not statistically significant (36 mL; 95% CI: -48, 120).

In Trial 2, the change from baseline in weighted mean FEV₁ (0 to 24 hours) was significantly greater for BREO ELLIPTA 100/25 compared with fluticasone furoate 100 mcg (108 mL; 95% CI: 45, 171; $P < 0.001$) at Week 12 (Table 8). In a descriptive analysis, the change from baseline in weighted mean FEV₁ (0 to 24 hours) for BREO ELLIPTA 200/25 was numerically greater than BREO ELLIPTA 100/25 (24 mL; 95% CI: -37, 86) at Week 12. The change from baseline in trough FEV₁ was significantly greater for BREO ELLIPTA 100/25 compared with fluticasone furoate 100 mcg (77 mL; 95% CI: 16, 138; $P = 0.014$) at Week 12 (Table 8). In a descriptive analysis, the change from baseline in trough FEV₁ for BREO ELLIPTA 200/25 was numerically greater than BREO ELLIPTA 100/25 (16 mL; 95% CI: -46, 77) at Week 12.

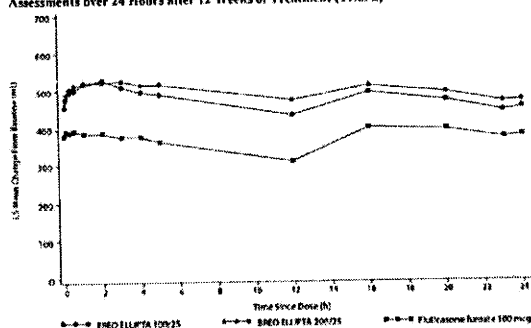
In Trial 3, the change from baseline in weighted mean FEV₁ (0 to 24 hours) was significantly greater for BREO ELLIPTA 200/25 compared with fluticasone furoate 200 mcg (136 mL; 95% CI: 1, 270; $P = 0.048$) at Week 24 (Table 8). The change from baseline in trough FEV₁ was significantly greater for BREO ELLIPTA 200/25 compared with fluticasone furoate 200 mcg (193 mL; 95% CI: 108, 277; $P < 0.001$) at Week 24.

Lung function improvements were demonstrated through weighted mean FEV₁ (0 to 24 hours) over the 24-hour period following the final dose of BREO ELLIPTA in Trials 2 and 3. Serial FEV₁ measurements were taken within 30 minutes prior to dosing and postdose assessments at 5, 15, and 30 minutes and 1, 2, 3, 4, 5, 12, 16, 20, 23, and 24 hours in Trials 1, 2, and 3. A representative figure is shown from Trial 2 in Figure 7.

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

JORGE D. di LELLO
ESCRIBANO

Figure 7. Least Squares (LS) Mean Change from Baseline in Individual Serial FEV₁ (mL) Assessments over 24 Hours after 12 Weeks of Treatment (Trial 2)



Subjects receiving BREO ELLIPTA 100/25 (Trial 2) or BREO ELLIPTA 200/25 (Trial 3) had significantly greater improvements from baseline in percentage of 24-hour periods without need of beta₂-agonist rescue medication use and percentage of 24-hour periods without asthma symptoms compared with subjects receiving fluticasone furoate 100 mcg or fluticasone furoate 200 mcg, respectively. In a descriptive analysis (Trial 2), subjects receiving BREO ELLIPTA 200/25 had numerical improvements from baseline in percentage of 24-hour periods without need of beta₂-agonist rescue medication use and percentage of 24-hour periods without asthma symptoms compared with subjects receiving BREO ELLIPTA 100/25.

Trial 5 was a 24- to 76-week event-driven exacerbation trial that evaluated whether BREO ELLIPTA 100/25 significantly decreased the risk of asthma exacerbations as measured by time to first asthma exacerbation when compared with fluticasone furoate 100 mcg in subjects with asthma. Subjects receiving low- to high-dose ICS (fluticasone propionate 100 mcg to 500 mcg twice daily or equivalent) or low- to mid-dose ICS plus a LABA (fluticasone propionate/salmeterol 100 mcg/50 mcg to 250 mcg/50 mcg twice daily or equivalent) and a history of 1 or more asthma exacerbations that required treatment with oral/systemic corticosteroid or emergency department visit or inpatient hospitalization for the treatment of asthma in the year prior to trial entry, entered a 2-week run-in period during which LABA treatment was stopped. Subjects reporting symptoms and/or rescue beta₂-agonist medication use during the run-in period were continued in the trial.

45

47

The primary endpoint was time to first asthma exacerbation. Asthma exacerbation was defined as deterioration of asthma requiring the use of systemic corticosteroid for at least 3 days or an inpatient hospitalization or emergency department visit due to asthma that required systemic corticosteroid. Rate of asthma exacerbation was a secondary endpoint. The hazard ratio from the Cox Model for the analysis of time to first asthma exacerbation for BREO ELLIPTA 100/25 compared with fluticasone furoate 100 mcg was 0.795 (95% CI: 0.642, 0.985). This represents a 20% reduction in the risk of experiencing an asthma exacerbation for subjects treated with BREO ELLIPTA 100/25 compared with fluticasone furoate 100 mcg ($P = 0.036$). Mean yearly rates of asthma exacerbations of 0.14 and 0.19 in subjects treated with BREO ELLIPTA 100/25 compared with fluticasone furoate 100 mcg, respectively, were observed (25% reduction in rate; 95% CI: 5%, 40%).

Comparator Trial

Trial 6 was a 24-week trial that compared the efficacy of BREO ELLIPTA 100/25 once daily with fluticasone propionate/salmeterol 250 mcg/50 mcg twice daily ($N = 806$). Subjects receiving mid-dose ICS (fluticasone propionate 250 mcg twice daily or equivalent) entered a 4-week run-in period during which all subjects received fluticasone propionate 250 mcg twice daily. The primary endpoint was change from baseline in weighted mean FEV₁ (0 to 24 hours) at Week 24.

The mean change (SE) from baseline in weighted mean FEV₁ (0 to 24 hours) for BREO ELLIPTA 100/25 was 341 (18.4) mL compared with 377 (18.5) mL for fluticasone propionate/salmeterol 250 mcg/50 mcg (treatment difference -37 mL; 95% CI: -88, 15; $P = 0.162$).

16 HOW SUPPLIED/STORAGE AND HANDLING

BREO ELLIPTA is supplied as a disposable light grey and pale blue plastic inhaler containing 2 foil strips, each with 30 blisters (or 14 blisters for the institutional pack). One strip contains fluticasone furoate (100 or 200 mcg per blister), and the other strip contains vilanterol (25 mcg per blister). A blister from each strip is used to create 1 dose. The inhaler is packaged within a moisture-protective foil tray with a desiccant and a peelable lid in the following packs:

NDC 0173-0859-10	BREO ELLIPTA 100/25	30 inhalations (60 blisters)
NDC 0173-0859-14	BREO ELLIPTA 100/25	14 inhalations (28 blisters), institutional pack
NDC 0173-0882-10	BREO ELLIPTA 200/25	30 inhalations (60 blisters)
NDC 0173-0882-14	BREO ELLIPTA 200/25	14 inhalations (28 blisters), institutional pack

Store at room temperature between 68°F and 77°F (20°C and 25°C); excursions permitted from 59°F to 86°F (15°C to 30°C) [See USP Controlled Room Temperature]. Store in a dry place away from direct heat or sunlight. Keep out of reach of children.

46

48

BREO ELLIPTA should be stored inside the unopened moisture-protective foil tray and only removed from the tray immediately before initial use. Discard BREO ELLIPTA 6 weeks after opening the foil tray or when the counter reads "0" (after all blisters have been used), whichever comes first. The inhaler is not reusable. Do not attempt to take the inhaler apart.

17 PATIENT COUNSELING INFORMATION

Advise the patient to read the FDA-approved patient labeling (Patient Information and Instructions for Use).

Serious Asthma-Related Events

Inform patients with asthma that LABA when used alone increases the risk of asthma-related hospitalization or asthma-related death. Available data show that when ICS and LABA are used together, such as with BREO ELLIPTA, there is not a significant increase in the risk of these events.

Not for Acute Symptoms

Inform patients that BREO ELLIPTA is not meant to relieve acute symptoms of COPD or asthma and extra doses should not be used for that purpose. Advise patients to treat acute symptoms with an inhaled, short-acting beta₂-agonist such as albuterol. Provide patients with such medication and instruct them in how it should be used.

Instruct patients to seek medical attention immediately if they experience any of the following:

- Decreasing effectiveness of inhaled, short-acting beta₂-agonists
- Need for more inhalations than usual of inhaled, short-acting beta₂-agonists
- Significant decrease in lung function as outlined by the physician

Tell patients they should not stop therapy with BREO ELLIPTA without physician/provider guidance since symptoms may recur after discontinuation.

Do Not Use Additional Long-acting Beta₂-agonists

Instruct patients not to use other LABA for COPD and asthma.

Local Effects

Inform patients that localized infections with *Candida albicans* occurred in the mouth and pharynx in some patients. If oropharyngeal candidiasis develops, treat it with appropriate local or systemic (i.e., oral) antifungal therapy while still continuing therapy with BREO ELLIPTA, but at times therapy with BREO ELLIPTA may need to be temporarily interrupted under close medical supervision. Advise patients to rinse the mouth with water without swallowing after inhalation to help reduce the risk of thrush.

Pneumonia

Patients with COPD have a higher risk of pneumonia; instruct them to contact their healthcare providers if they develop symptoms of pneumonia.

Immunosuppression

Warn patients who are on immunosuppressant doses of corticosteroids to avoid exposure to chickenpox or measles and, if exposed, to consult their physicians without delay. Inform patients of potential worsening of existing tuberculosis; fungal, bacterial, viral, or parasitic infections; or ocular herpes simplex.

Hypercorticism and Adrenal Suppression

Advise patients that BREO ELLIPTA may cause systemic corticosteroid effects of hypercorticism and adrenal suppression. Additionally, inform patients that deaths due to adrenal insufficiency have occurred during and after transfer from systemic corticosteroids. Patients should taper slowly from systemic corticosteroids if transferring to BREO ELLIPTA.

Reduction in Bone Mineral Density

Advise patients who are at an increased risk for decreased BMD that the use of corticosteroids may pose an additional risk.

Glaucoma and Cataracts

Advise patients that long-term use of ICS may increase the risk of some eye problems (cataracts or glaucoma); consider regular eye examinations.

Risks Associated with Beta₂-agonist Therapy

Inform patients of adverse effects associated with beta₂-agonists, such as palpitations, chest pain, rapid heart rate, tremor, or nervousness.

Hypersensitivity Reactions, Including Anaphylaxis

Advise patients that hypersensitivity reactions (e.g., anaphylaxis, angioedema, rash, urticaria) may occur after administration of BREO ELLIPTA. Instruct patients to discontinue BREO ELLIPTA if such reactions occur. There have been reports of anaphylactic reactions in patients with severe milk protein allergy after inhalation of other powder medications containing lactose; therefore, patients with severe milk protein allergy should not use BREO ELLIPTA.

Trademarks are owned by or licensed to the GSK group of companies. BREO ELLIPTA was developed in collaboration with Innoviva.

INNOVIVA

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

V20X DVXG

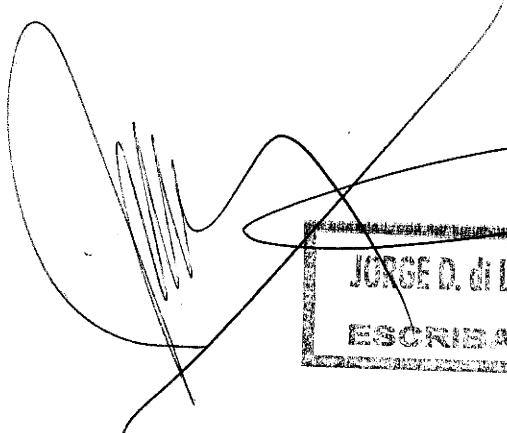


GlaxoSmithKline
Research Triangle Park, NC 27709

©2019 GSK group of companies or its licensor.

BRE:10P1

49

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

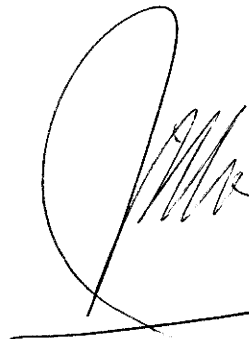
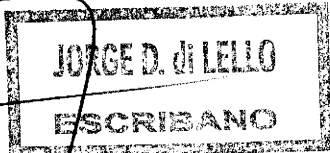
JORGE D. di LELLO
ESCRIBANO

MIRIAM E. W.
TRADUCTORA
IDIOMA INGLÉS
MAT. Nº IX - Fº 277 C
INSCRIP. C.T.B.C.

JORGE D. JILLO
ESCRIBANO

WACHTEL
SECRETARÍA PÚBLICA
INGLÉS
CAPITAL FEDERAL
C.B.A. Nro. 2420

COPIA CERTIFICADA EN FOJA
DE ACTUACION NOTARIAL.-
7020462666.-

JORGE D. JILLO
ESCRIBANO

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



CERTIFICACION DE REPRODUCCIONES

LEY 404



T 020462666



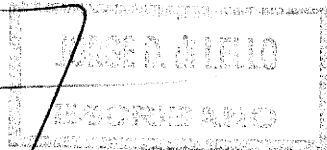
LO
3

Buenos Aires, 21 de octubre de 2019

En mi carácter de escribano Titular del Registro Notarial N° 698 de esta Capital

CERTIFICO que la reproducción anexa, extendida en once

foja/s, que sello y firmo, es COPIA FIEL de su original, que tengo a la vista, doy fe.



TRADUCCIÓN PÚBLICA -----

APOSTILLE -----

(Convention de La Haye du 5 octobre 1961) -----

1. País: *Estados Unidos de América* -----

El presente documento público -----

2. ha sido firmado por Andrei Perlloni -----

3. actuando en calidad de Jefe de División, División de Cumplimiento de Importación y Exportación -----

4. está provista del sello/timbre del Departamento de Salud y Servicios Humanos de los Estados Unidos -----

Certificado -----

5. en Washington, D.C. -----

6. el veintitrés de septiembre de 2019 -----

7. por *Funcionario Adjunto de Autenticación, Departamento de Estado de los Estados Unidos* -----

8. No. 19049797-8 -----

9. Sello/timbre: -----

10. Firma -----

[Consta firma] -----

Patrick O. Hatchett -----

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

Administración de Alimentos y Medicamentos de los Estados Unidos
Centro para la Evaluación e Investigación de Medicamentos
10903 New Hampshire Avenue, Silver Spring, MD 20993, Estados Unidos de América
CDERExportCertificateProgram@fda.hhs.gov
Teléfono: (301) 796-4950
Certificado de un Producto Farmacéutico

Fecha de emisión del certificado - Producto farmacéutico aprobado
Certificado No.: V2DN-DVXG
Fecha de vencimiento del certificado: 09 de julio de 2021

País Importador: ARGENTINA
País Exportador: ESTADOS UNIDOS DE AMÉRICA

1. Nombre comercial del producto farmacéutico, denominación común internacional o Nacional (si corresponde) y forma farmacéutica: BREO ELLIPTA, Inhalante
1.1. Principio(s) activo(s) y cantidad(es) por unidad de dosis (se prefiere composición cuantitativa completa): vilanterol 25 MCG polvo para inhalación; furoato de flutisona 200 MCG

1.2 ¿Está este producto autorizado a ser colocado en el mercado del país exportador? - Sí
1.3 ¿Está este producto en el mercado del país exportador actualmente? - Sí
2.A.1. Número de licencia del producto y fecha de emisión: 204275 - 05/10/2013
2.A.2. Nombre y dirección del titular de la licencia: GlaxoSmithKline Intellectual Property Development Ltd. England d.b.a., 980 Great West Road, Brentford, Middlesex TW8 9GS, REINO UNIDO

2.A.3. Condición del titular de la licencia del producto: Ninguna
2.A.3.1. Nombre y dirección del fabricante: GLAXOSMITHKLINE LLC, 1011 NORTH ARENDELL AVENUE, Zebulon, NC 27597, Estados Unidos de América

2.A.4. ¿Se adjunta base resumida aprobada? - Sí
2.A.5. ¿Se encuentra la información adjunta del producto completa y en consonancia con la licencia? - Sí

2.A.6. Nombre y dirección del solicitante del certificado (si es diferente del titular de la licencia): GLAXOSMITHKLINE, 1250 S. COLLEGEVILLE RD, UP4-1136, Collegeville, PA 19426, Estados Unidos de América

2.B.4 Observaciones: Instalación de envasado: GLAXOSMITHKLINE LLC, 1011 NORTH ARENDELL AVENUE, Zebulon, NC 27597

Nombre comercial internacional: Relvar Elíptica

3. ¿Efectúa la autoridad certificadora inspecciones periódicas de la planta de fabricación en la que se elabora la forma farmacéutica? - **Sí**
- 3.1 Periodicidad de las inspecciones de rutina (años): **Conforme con la Sección 510(h)(3) de la Ley Federal de Alimentos, Medicamentos y Cosméticos, las inspecciones se realizarán bajo un cronograma basado en el riesgo.**
- 3.2 ¿Se ha inspeccionado la fabricación de este tipo de forma farmacéutica? - **Sí**
- 3.3 ¿Cumplen las instalaciones y operaciones con las Buenas Prácticas de Manufactura (GMP) como recomienda la OMS? (GMP incluyendo 21 del Código de Regulaciones Federales, partes 210, 211 o ICH Q7A) - **Sí, al momento de la inspección, la planta cumple con las cGMP de la FDA.**
- 3.4 ¿Satisface la información presentada por el solicitante a la autoridad certificadora en todos los aspectos de la fabricación del producto realizada por terceros? - **Sí**
- [Consta firma] Andrei Perlloni
- División de Cumplimiento de Importaciones y Exportaciones de Medicamentos
- División de Importaciones, Exportaciones y Retiros del Mercado
- Oficina de Seguridad, Integridad y Respuesta de Medicamentos
- El presente certificado cumple con el formato recomendado por la Organización Mundial de la Salud revisado el 1° de octubre de 1997. Sitio web: www.who.int
- [Consta oblea] - Departamento de Salud y Servicios Humanos de los Estados Unidos de América

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

El copyright del arte es propiedad del Grupo de Empresas de GSK. Todos los proveedores que prestan un servicio a GSK para componentes impresos de cualquier descripción deben garantizar que tiene una licencia para todas fuentes / software utilizados en conjunto con el arte de GSK. La distribución y uso de fuentes / software sin una licencia constituye una violación a la propiedad intelectual. GSK no aceptará ninguna responsabilidad por la violación de los derechos de la propiedad intelectual de terceros por proveedores de componentes impresos.

El proceso de certificación/auditoría de GSK requiere proveedores que no usen fuentes / software sin licencia y podrá requerir al proveedor a presentar evidencia de dicha licencia a GSK.

gsk

Versión: 1

Harmony AMS
 Penal de información del arte

Número de la planta de fabricación:
 10000000149208

Planta(s) de fabricación:
 GSK_ZEBULON_ESTADOS UNIDOS

Nombre comercial del producto en el mercado:
 Breo

Mercado(s) aprobador(es):
 Estados Unidos - Estados Unidos de América

Proceso de impresión:
 N/A

Referencia estándar de color:
 N/A

Dibujo técnico (NO incluir número de versión):
 JMM045

Espec. del arte (NO incluir número de versión):
 TS-000631

Tipo de material:
 N/A N/A

TOTAL DE COLORES Y LACAS: 5

NEGRO		288	
2905		116	
1505			

TOTAL ACABADOS ESPECIALES: 0

Tamaño del cuerpo del texto:
 4.0 pt

Tamaño del cuerpo más pequeño:
 4.0 pt

Frente:
 4.0 pt

Escala horizontal:
 87%

Micro-texto:
 N

Info adicional(1):
 N/A

Info adicional(2):
 N/A

Info adicional(3):
 N/A

200 mm Barra de medición

Si NO aparece un e-banner en la parte superior de este documento, ENTONCES este documento NO ha sido impreso del sistema Harmony.

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

IMPORTANTE

GSK LOC es responsable de aprobar la documentación de cambio, resumen del arte y arte final, garantizando que sea exacta, consistente y completa.

GSK SDC es responsable de los requisitos técnicos de la planta e idoneidad de la pre-impresión.

GSK Market es responsable de asesorar a SDC cuando los cambios requeridos impactan sobre lo siguiente:

Formulación
Grabado del comprimido
Condiciones de conservación
Vida útil

NOTA PARA EL MERCADO

Los aprobadores locales deben garantizar que la marca registrada y las declaraciones de copyright incluidas en el resumen cumplan con el lineamiento provisto por Legal: Global Trade Marks.

ESTADOS UNIDOS

Panel de información de arte adicional para el mercado

El vendedor que provee GS1 Databar con Reducción de Ancho de Barra:

Datos de escaneo

01 00301730882103

Datos codificados:

00301730882103

Dimensión X:

10 mil (.010")

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

[Rótulo] -----
NDC 0173-0882-10 -----



Venta bajo receta -----

BREO ELLIPTA 200/25 -----

(furoato de fluticasona 200 mcg y vilanterol 25 mcg polvo
para inhalación) -----

200 mcg/25 mcg -----

SOLO PARA INHALACIÓN ORAL -----

BREO ELLIPTA contiene 2 tiras laminadas de 10 blísteres
cada uno. Cada blíster en cada en una tira contiene 200
mcg de furoato de fluticasona y lactosa monohidrato. Cada
blíster en la otra tira contiene 25 mcg de vilanterol,
estearato de magnesio y lactosa monohidrato. -----

Dosificación: Utilizar solamente como lo indique su
médico. -----

IMPORTANTE: Leer cuidadosamente la Información para el
Paciente adjunta para información adicional. -----

Si abre y cierra la tapa sin inhalar el medicamento,
perderá la dosis. -----

Desechar el inhalador a las 6 semanas después de abrir la
bandeja laminada que lo protege de la humedad o cuando el
contador indica "0" (cuando todos los blísteres han sido
utilizados) lo que ocurra primero. -----

Conservar a temperatura ambiente entre 65°F y 77°F (20°C y
25°C); se permiten excursiones entre 59°F y 65°F (15° y
30°C) [Ver Temperatura Ambiente Controlada - USP].
Conservar en un lugar seco lejos del calor o luz solar. ---

10000000149209 Rev. 4/18 -----

**1 Inhalador ELLIPTA contiene 30 dosis (60 blísteres en
total)** -----

GlaxoSmithKline, RTP, NC 27709 -----

INNOVIVA -----

[Pie de página] -----

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

Este PDF ha sido verificado utilizando PitShop 12 -----
PDF cumple tanto con PDF/X-4 y GSK para el proceso de -----
trabajo de PRODUCCIÓN de los Rótulos. -----
Página 1 de 1 -----

[A large diagonal line is drawn across the page, crossing through the signature area.]

GlaxoSmithKline Argentina S.A.
Claudia A. Scaserra 7
CO-DIRECTORA TÉCNICA M.P. 18464
APODERADA

El copyright del arte es propiedad del Grupo de Empresas de GSK. Todos los proveedores que prestan un servicio a GSK para componentes impresos de cualquier descripción deben garantizar que tiene una licencia para todas fuentes / software utilizados en conjunto con el arte de GSK. La distribución y uso de fuentes / software sin una licencia constituye una violación a la propiedad intelectual. GSK no aceptará ninguna responsabilidad por la violación de los derechos de la propiedad intelectual de terceros por proveedores de componentes impresos. El proceso de certificación/auditoría de GSK requiere proveedores que no usen fuentes / software sin licencia y podrá requerir al proveedor a presentar evidencia de dicha licencia a GSK.

Versión: 2	
Harmony AMS	
Penal de información del arte	
Número de la planta de fabricación: 10000000149210	
Planta(s) de fabricación: GSK ZEBULON ESTADOS UNIDOS	
Nombre comercial del producto en el mercado: Breo	
Mercado(s) aprobador(es): Estados Unidos - Estados Unidos de América	
Proceso de impresión: N/A	
Referencia estándar de color: N/A	
Dibujo técnico (NO incluir número de versión): 0003255	
Espec. del arte (NO incluir número de versión): TS-000603	
Tipo de material: N/A	N/A
TOTAL DE COLORES Y LACAS: 5	
NEGRO	116
1505	288
2905	LACA
TOTAL ACABADOS ESPECIALES: 0	
Tamaño del cuerpo del texto: 7 pt	
Tamaño del cuerpo más pequeño: 8 pt	
Frente: 7 pt	
Escala horizontal: 100%	
Micro-texto: Y	
Info adicional (1): N/A	
Info adicional (2): N/A	
Info adicional (3): N/A	

Si NO aparece un e-banner en la parte superior de este documento, ENTONCES este documento NO ha sido impreso del sistema Harmony.

AIP_Production_V_ILL -04_2017 - Harmony - Versión 2 -----

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

IMPORTANTE

GSK LOC es responsable de aprobar la documentación de cambio, resumen del arte y arte final, garantizando que sea exacta, consistente y completa.

GSK SDC es responsable de los requisitos técnicos de la planta e idoneidad de la pre-impresión.

GSK Market es responsable de asesorar a SDC cuando los cambios requeridos impactan sobre lo siguiente:

Formulación
Grabado del comprimido
Condiciones de conservación y
Vida útil

[Estuche] -----

Vista exterior -----

[Frente] -----



NDC 0173-0882-10 -----

Venta bajo receta -----

BREO ELLIPTA 200/25 -----

(furoato de fluctisona 200 mcg y vilanterol 25 mcg polvo para inhalación) -----

200 mcg/25 mcg -----

SOLO PARA INHALACIÓN ORAL -----

BREO ELLIPTA contiene 2 tiras laminadas de 10 blísteres cada uno. Cada blíster en cada en una tira contiene 200 mcg de furoato de fluctisona y lactosa monohidrato. Cada blíster en la otra tira contiene 25 mcg de vilanterol, estearato de magnesio y lactosa monohidrato. -----
1 Inhalador ELLIPTA contiene 30 dosis (60 blísteres en total) -----



[Lateral] -----

BREO ELLIPTA 200/25 -----

(furoato de fluctisona 200 mcg y vilanterol 25 mcg polvo para inhalación) -----

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

9

200 mcg/25 mcg -----
Leer información de prescripción sobre conservación. -----

Conservar a temperatura ambiente entre 65°F y 77°F (20°C y 25°C); variaciones de temperatura permitidas entre 59°F y 65°F (15° y 30°C) [Ver Temperatura Ambiente Controlada USP]. Conservar en un lugar seco lejos del calor o luz solar. -----

Desechar el inhalador a las 6 semanas después de abrir la bandeja laminada que lo protege de la humedad o cuando el contador indica "0" (cuando todos los blísteres han sido utilizados) lo que ocurra primero. -----

Dosificación: Utilizar solamente como lo indique su médico. -----

IMPORTANTE: Para información adicional, leer la Información para el Paciente adjunta la cual contiene instrucciones completas de uso. -----

©2018 Grupo de empresas de GSK o su licenciante. -----

GlaxoSmithKline -----

Research Triangle Park, NC 27709 -----

Visitar myBREO.com o llamar al 1-888-825-5249 -----

[Solapa] -----

10000000149210 -----

Rev. 4/18 -----

[Lateral] -----

BREO ELLIPTA 200/25 -----

(furoato de fluctisona 200 mcg y vilanterol 25 mcg polvo para inhalación) -----

200 mcg/25 mcg -----

[Código de barras] N3 0173-0882-10 3 -----

[Solapa] -----

1000000 -----

0149210 -----

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

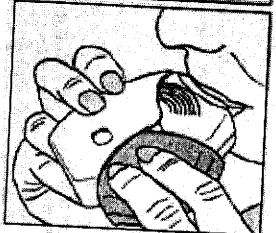
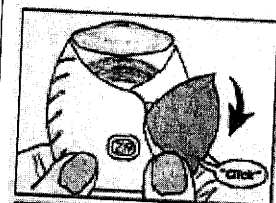
10

[Reverso] -----

BREO ELLIPTA 200/25 -----

(furoato de flutisona 200 mcg y vilanterol 25 mcg polvo para inhalación) -----

200 mcg/25 mcg -----



1 ABRIR

- Deslizar hacia abajo hasta escuchar un "click"

2 INHALAR

- Mientras mantiene el inhalador en la boca, exhale completamente.
- No exhale dentro de la boquilla.
- Ponga la boquilla entre los labios y cierre los labios firmemente alrededor de la boquilla.
- Tome una respiración larga, constante, profunda por la boca.
- Saque el inhalador de la boca y mantenga la respiración durante aproximadamente 3-4 segundos.
- Usted puede no sentir el gusto del medicamento.

3 CERRAR

- Cierre la tapa deslizándola.
 - Enjuague la boca después de usar.
- Para información adicional, lea la Información para el Paciente adjunta, la cual contiene información completa de uso.

[Lateral] -----

Instrucciones de uso de BREO ELLIPTA 200/25 -----



Si abre y cierra la tapa sin inhalar el medicamento, perderá la dosis. Espere para abrir la tapa hasta que esté listo para tomar su dosis. -----

[Solapa] -----

Código QR -----

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

11

NOTA PARA EL MERCADO

Los aprobadores deben garantizar que la marca registrada y las declaraciones de copyright incluidas en el resumen cumplan con el lineamiento provisto por Legal: Global Trade Marks.

RESOLUCIÓN DE IMAGEN

GSK sabe que la resolución de la imagen o en escala de grises es menos de 300 dpi, lo cual es aceptable para impresión.

[Pie de página] -----
Este PDF ha sido verificado utilizando PitShop 12 -----
PDF cumple tanto con PDF/X-4 y GSK para el proceso de
trabajo de PRODUCCIÓN de estuches_reversos. -----

V2DN-DVXG -----

CONFIDENCIAL -----

P.1. Descripción y Composición del Medicamento_Polvo para
Inhalación de Furoato de Fluctisona/Vilanterol -----

Breo® Ellipta® -----

DESCRIPCIÓN Y COMPOSICIÓN DEL MEDICAMENTO -----

1. DESCRIPCIÓN -----

El medicamento es un inhalador de plástico con un cuerpo de color gris claro, una tapa de boquilla de color azul pálido y un contador de dosis, envasado en una bandeja laminada que contiene un paquete desecante. La bandeja está sellada con una cubierta desplegable. El inhalador contiene dos tiras ya sea de 30 ó 14 blísteres distribuidos de manera regular, cada uno contiene un polvo blanco. -----

El producto comercial (30 blísteres) y el envase de muestra/institucional (14 blísteres) se encuentran disponibles para indicaciones para el tratamiento del asma y el EPOC. La combinación de concentración es la siguiente: -----

- 200 microgramos de furoato de fluctisona y 25 microgramos de vilanterol (como trifenatato) por inhalación, en adelante referido como Polvo para

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

12

Inhalación de Furoato de Fluctisona/Vilanterol 200/25 microgramos. -----

2. COMPOSICIÓN -----

La declaración completa de los componentes y composición cuantitativa de Polvo para Inhalación de Furoato de Fluctisona/Vilanterol se muestra en la Tabla 1. -----

V2DN-DVXG-----

CONFIDENCIAL-----

P.1 Descripción y Composición del Medicamento Polvo para Inhalación de Furoato de Fluctisona/Vilanterol -----

Tabla 1 Composición de Polvo para Inhalación de Furoato de Fluctisona/Vilanterol 200/25 mcg -----

Concentración del Polvo para Inhalación	200/25 mcg	Función	Estándar de Referencia
Componente	Cantidad (por 12,5 mg blíster ¹)		
<u>Tira de blíster de furoato de fluctisona</u> Furoato de fluctisona micronizado ² Lactosa monohidrato	100 mcg Hasta 12,5 mg	Activo Disolvente/Transportador	GlaxoSmithKline ³ JP, Ph. Eur y USP/NF ⁵
<u>Tira de blíster de vilanterol</u> Vilanterol trifrenatato micronizado ² Estearato de magnesio Lactosa monohidrato	40 mcg ⁴ 125 mcg Hasta 12,5 mg	Activo Estabilizador Disolvente/Transportador	GlaxoSmithKline ³ JP, Ph. Eur y USP/NF ⁵ JP, Ph. Eur y USP/NF ⁵

Notas: -----

mcg = microgramo -----

1. Un excedente de fabricación de hasta 8% de cada mezcla de polvo seco puede incluirse en el producto final. -----
2. La cantidad de cada fármaco puede ajustarse para reflejar la pureza asignada de de los principios activos de partida. -----
3. Los detalles de la especificación(es) del principio(s) activo(s) se muestran en S.4.1. Especificaciones. -----
4. 40 microgramos de vilanterol trifrenatato es equivalente a 25 microgramos de vilanterol. -----

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

13

5. Los excipientes cumplen con JP, Ph. Eur y USP/NF y con los análisis adicionales para garantizar la calidad del uso inhalado. Los detalles sobre la especificación se muestran en P.4.1 Especificación. -----

2.1 Excedente -----

Un excedente de fabricación de hasta 8% de ambas mezclas del fármaco pueden incluirse en el producto final para compensar las pérdidas de los fármacos durante el llenado del blíster. -----

3. RESUMEN DE ESTABILIDAD Y CONCLUSIONES -----

Se aplica una vida útil de 24 meses al producto cuando se conserva bajo las siguientes condiciones: -----

Conservar a 25°C (77°F); variaciones de temperatura permitidas 15 a 30°C (59 a 86°F) [Ver Temperatura de Ambiente Controlada - USP]. -----

Tras quitar la bandeja, el producto puede conservarse por un período máximo de 6 semanas cuando se conserva bajo la siguiente conservación recomendada: -----

Conservar a 25°C (77°F); variaciones de temperatura permitidas 15 a 30°C (59 a 86°F) [Ver Temperatura de Ambiente Controlada - USP]. -----

V2DN-DVXG -----

ASPECTOS DESTACADOS DE LA INFORMACIÓN PARA PRESCRIBIR -----

Estos puntos destacados no incluyen toda la información necesaria para utilizar BREO ELLIPTA en condiciones seguras y efectivamente. Ver la información para prescribir completa para BREO ELLIPTA. -----

BREO ELLIPTA (furoato de fluticasona y vilanterol, polvo para inhalación), para uso inhalatorio oral -----

Aprobación inicial en EE.UU.: 2013 -----

CAMBIOS MAYORES RECIENTES -----

Advertencias y precauciones, Glaucoma y cataratas (5.14) - 1/2019 -----

Advertencias y precauciones, Hiperglucemia e hipocalcemia (5.16)-1/2019 -----

INDICACIONES Y USO -----

BREO ELLIPTA es una combinación de furoato de fluticasona, un corticosteroide inhalado (ICS) y vilanterol, un agonista beta 2 de acción prolongada (LABA), indicado para: -----

- Tratamiento de mantenimiento a largo plazo, una vez por día, de la obstrucción al flujo de aire y disminución de las exacerbaciones en pacientes con enfermedad pulmonar obstructiva crónica (EPOC) (1.1) -----

- Tratamiento del asma, una vez por día, en pacientes de 18 años o más (1.2) -----
- Información importante para el uso: no indicado para alivio del broncoespasmo agudo -----
(1.1, 1.2, 5.2) -----

POSOLOGÍA Y ADMINISTRACIÓN -----

- Para uso inhalatorio solamente. (2) -----
- Tratamiento de mantenimiento de EPOC: 1 inhalación de BREO ELLIPTA 100/25 una vez por día (2.1) -----
- Asma: 1 inhalación de BREO ELLIPTA 100/25 o BREO ELLIPTA 200/25 una vez por día (2.2) -----

FORMAS FARMACÉUTICAS Y POTENCIAS -----

Polvo para inhalación: inhalador que contiene 2 tiras blísteres laminadas de la formulación en polvo para inhalación oral. Una tira contiene furoato de fluticasona 100 o 200 mcg por blíster y la otra, vilanterol 25 mcg por blíster. (3) -----

CONTRANDICACIONES -----

- Tratamiento primario del estado asmático o de episodios agudos de EPOC o asma que requiere medidas intensivas (4) -----
- Hipersensibilidad severa a las proteínas de la leche o a cualquiera de los ingredientes (4) -----

ADVERTENCIAS Y PRECAUCIONES -----

- La monoterapia con LABA aumenta el riesgo de eventos serios relacionados con el asma. (5.1.) -----
- No iniciar el tratamiento en EPOC o asma que se deteriora agudamente. No usar para el tratamiento de síntomas agudos. (5.2) -----
- No utilizar en combinación con otro medicamento que contenga un LABA por el riesgo de sobredosis. (5.3) -----
- Puede producirse infección de la boca y la faringe por *Candida albicans*. Los pacientes se deben controlar periódicamente. Aconsejar a los pacientes que se enjuaguen la boca con agua sin tragarla después de la inhalación para ayudar a disminuir el riesgo. (5.4) -----
- Aumento del riesgo de neumonía en pacientes con EPOC. Los pacientes se deben controlar para identificar signos y síntomas de neumonía. (5.5) -----
- Riesgo de agravamiento de infecciones (por ejemplo, tuberculosis existente; infecciones fúngicas, bacterianas, virales o parasitarias; herpes simple ocular). Utilizar con precaución en pacientes con estas infecciones. Se pueden producir cuadros de varicela o sarampión más graves o incluso fatales en pacientes susceptibles. (5.6) -----

- Riesgo de alteración de la función suprarrenal cuando se realiza un cambio de tratamiento con corticosteroides sistémicos. Los corticosteroides sistémicos se deben disminuir gradualmente si se cambia por BREO ELLIPTA. (5.7)
- Puede producirse hipercorticismismo y supresión suprarrenal con dosis muy elevadas o con la posología habitual en individuos susceptibles. Si se producen tales cambios, BREO ELLIPTA se debe discontinuar lentamente. (5.8) -----
- Si se produce broncoespasmo paradójico, discontinuar BREO ELLIPTA e indicar un tratamiento alternativo. (5.10) -----
- Se debe utilizar con precaución en pacientes con trastornos cardiovasculares debido a la estimulación beta-adrenérgica. (5.12) -----
- Evaluar la disminución de la densidad mineral ósea inicialmente y a intervalos periódicos a partir de entonces. (5.13) -----
- Pueden producirse glaucoma y cataratas con el uso prolongado de ICS. Considerar la derivación a un oftalmólogo en pacientes que presentan síntomas oculares o utilizan BREO ELLIPTA por períodos prolongados. (5.14) ----
- Utilizar con precaución en pacientes con trastornos convulsivos, tirototoxicosis, diabetes mellitus y cetoacidosis. (5.15) -----
- Se informó aumento de los niveles de glucosa. También se debe estar alerta sobre el desarrollo de hipocalcemia. (5.16) -----

REACCIONES ADVERSAS -----

- EPOC: las reacciones adversas más frecuentes (incidencia $\geq 3\%$) son rinofaringitis, infección del tracto respiratorio superior, cefalea, candidiasis oral, dolor de espalda, neumonía, bronquitis, sinusitis, tos, dolor orofaríngeo, artralgia, hipertensión, gripe, faringitis y pirexia. (6.1)
- Asma: las reacciones adversas más frecuentes ($\geq 2\%$) son rinofaringitis, candidiasis oral, cefalea, gripe, infección del tracto respiratorio superior, bronquitis, sinusitis, dolor orofaríngeo, disfonía y tos. (6.2) -----

Para informar REACCIONES ADVERSAS SOSPECHADAS comunicarse con GlaxoSmithKline en 1-888-825-5249 o con la FDA en 1-800-FDA-1088 o en www.fda.gov/medwatch -----

INTERACCIONES FARMACOLÓGICAS -----

- Inhibidores potentes del citocromo P450 3A4 (por ejemplo, ketoconazol): Utilizar con precaución. Puede causar efectos de corticosteroide sistémico y cardiovasculares. (7.1) ----

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

- Inhibidores de monoaminoxidasa y antidepresivos tricíclicos: Utilizar con extrema precaución. Pueden potenciar el efecto de vilanterol sobre el sistema vascular. (7.2) -----
- Beta-bloqueantes: Utilizar con precaución. Puede bloquear los efectos broncodilatadores de los agonistas-beta y producir broncoespasmo severo. (7.3) -----
- Diuréticos: Utilizar con precaución. Los cambios electrocardiográficos y/o la hipocalemia asociados con diuréticos no ahorradores de potasio pueden empeorar con los agonistas-beta administrados en forma concomitante. (7.4) -----

USO EN POBLACIONES ESPECÍFICAS -----

Disfunción hepática: La exposición sistémica a furoato de fluticasona puede aumentar en pacientes con disfunción moderada o severa. Se debe controlar la presencia de efectos sistémicos de corticosteroides. (8.6, 12.3) -----

Ver el punto 17, INFORMACIÓN DE ASESORAMIENTO PARA PACIENTES y el etiquetado para pacientes aprobado por la FDA. -----

Revisado: 1/2019 -----

INFORMACIÓN PARA PRESCRIBIR COMPLETA: CONTENIDO* -----

1 INDICACIONES Y USO -----

1.1 Tratamiento de mantenimiento de la enfermedad pulmonar obstructiva crónica -----

1.2 Tratamiento del asma -----

2 POSOLOGÍA Y ADMINISTRACIÓN -----

2.1 Enfermedad pulmonar obstructiva crónica -----

2.2 Asma -----

3 FORMAS FARMACÉUTICAS Y POTENCIAS -----

4 CONTRAINDICACIONES -----

5 ADVERTENCIAS Y PRECAUCIONES -----

5.1 Eventos serios relacionados con el asma - Hospitalizaciones, intubación, muerte -----

5.2 Deterioro de la enfermedad y episodios agudos -----

5.3 Uso excesivo de BREO ELLIPTA y uso con otros agonistas beta 2 de acción prolongada -----

5.4 Efectos locales de los corticosteroides inhalados -----

5.5 Neumonía -----

5.6 Inmunosupresión -----

5.7 Transferencia de pacientes del tratamiento sistémico con corticosteroides -----

5.8 Hiperkorticismo y supresión suprarrenal -----

- 5.9 Interacciones medicamentosas con inhibidores potentes del citocromo P450 3A4 -----
- 5.10 Broncoespasmo paradójico -----
- 5.11 Reacciones de hipersensibilidad, incluyendo anafilaxia -----
- 5.12 Efectos cardiovasculares -----
- 5.13 Disminución de la densidad mineral ósea -----
- 5.14 Glaucoma y cataratas -----
- 5.15 Condiciones coexistentes -----
- 5.16 Hiperglucemia e hipocalcemia -----
- 5.17 Efecto sobre el crecimiento -----
- 6 REACCIONES ADVERSAS** -----
- 6.1 Experiencia en estudios clínicos sobre enfermedad pulmonar obstructiva crónica -----
- 6.2 Experiencia en estudios clínicos sobre asma -----
- 6.3 Experiencia post-comercialización -----
- 7 INTERACCIONES MEDICAMENTOSAS** -----
- 7.1 Inhibidores de citocromo P450 3A4 -----
- 7.2 Inhibidores de monoaminoxidasa y antidepresivos tricíclicos -----
- 7.3 Agentes bloqueantes del receptor beta-adrenérgico -----
- 7.4 Diuréticos no ahorradores de potasio -----
- 8 USO EN POBLACIONES ESPECÍFICAS** -----
- 8.1 Embarazo -----
- 8.2 Lactancia -----
- 8.4 Uso en pediatría -----
- 8.5 Uso en geriatría -----
- 8.6 Disfunción hepática -----
- 8.7 Disfunción renal -----
- 10 SOBREDOSIS** -----
- 10.1 Furoato de fluticasona -----
- 10.2 Vilanterol -----
- 11 DESCRIPCIÓN** -----
- 12 FARMACOLOGÍA CLÍNICA** -----
- 12.1 Mecanismo de acción -----
- 12.2 Farmacodinamia -----
- 12.3 Farmacocinética -----
- 13 TOXICOLOGÍA NO CLÍNICA** -----
- 13.1 Carcinogénesis, mutagénesis, alteración de la fertilidad -----
- 14 ESTUDIOS CLÍNICOS** -----
- 14.1 Enfermedad pulmonar obstructiva crónica -----
- 14.2 Asma -----
- 16 PRESENTACIÓN/ALMACENAMIENTO Y MANIPULACIÓN** -----
- 17 INFORMACIÓN DE ASESORAMIENTO PARA PACIENTES** -----

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

18

*Las secciones o subsecciones omitidas de la información para prescribir completa no se incluyeron en la enumeración.

INFORMACIÓN PARA PRESCRIBIR COMPLETA -----

1 INDICACIONES Y USO -----

1.1 Tratamiento de mantenimiento de la enfermedad pulmonar obstructiva crónica -----

BREO ELLIPTA 100/25 está indicado para el tratamiento de mantenimiento a largo plazo, una vez por día, de la obstrucción al flujo de aire en pacientes con enfermedad pulmonar obstructiva crónica (EPOC), incluyendo bronquitis crónica y/o enfisema. BREO ELLIPTA 100/25 también está indicado para disminuir las exacerbaciones de EPOC en pacientes con antecedentes de exacerbaciones. BREO ELLIPTA 100/25 una vez por día es la única potencia indicada para el tratamiento de la EPOC. -----

Limitación del uso importante -----

BREO ELLIPTA NO está indicado para el alivio del broncoespasmo agudo. -----

1.2 Tratamiento del asma -----

BREO ELLIPTA está indicado para el tratamiento del asma una vez por día en pacientes de 18 años de edad o más. BREO ELLIPTA debe utilizarse en pacientes sin control adecuado con un medicamento para control del asma administrado por un período prolongado, como un corticosteroide inhalado (ICS) o cuya enfermedad justifica iniciar un tratamiento con un ICS y un agonista beta 2 de acción prolongada (LABA). -----

Limitación del uso importante -----

BREO ELLIPTA NO está indicado para el alivio del broncoespasmo agudo. -----

2 POSOLOGÍA Y ADMINISTRACIÓN -----

BREO ELLIPTA debe administrarse como 1 inhalación, una vez por día, por vía inhalatoria oral solamente. -----

BREO ELLIPTA debe utilizarse a la misma hora cada día. No utilizar BREO ELLIPTA más de 1 vez cada 24 horas. -----

Después de la inhalación el paciente debe enjuagar su boca con agua, sin tragarla, para ayudar a disminuir el riesgo de candidiasis orofaríngea. -----

No se recomienda la administración más frecuente o mayor cantidad de inhalaciones (más de 1 inhalación diaria) de la potencia prescrita de BREO ELLIPTA porque algunos pacientes tienen más probabilidades de experimentar efectos adversos con dosis mayores. Los pacientes que utilizan BREO ELLIPTA

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

no deben utilizar LABA adicionales por ningún motivo. [Ver Advertencias y Precauciones (5.3, 5.5, 5.8 5.12).] -----

2.1 Enfermedad pulmonar obstructiva crónica -----

BREO ELLIPTA 100/25 debe administrarse como 1 inhalación, una vez por día. La dosis máxima recomendada es 1 inhalación de BREO ELLIPTA 100/25 una vez por día, la única potencia indicada para el tratamiento de la EPOC. -----

Si se produce disnea en el período comprendido entre las dosis debe tomarse un agonista beta 2 de acción corta (medicamento de rescate, por ejemplo, albuterol) para obtener alivio inmediato. -----

2.2 Asma -----

La posología inicial recomendada es BREO ELLIPTA 100/25 o BREO ELLIPTA 200/25 administrado como 1 inhalación una vez por día. -----

Cuando se selecciona la potencia de dosis inicial de BREO ELLIPTA se debe considerar la severidad de la enfermedad de los pacientes, basada en su tratamiento antiasmático previo, incluida la dosis de ICS, así como el control actual de los síntomas de asma y el riesgo de exacerbaciones futuras. -----

La dosis máxima recomendada es 1 inhalación de BREO ELLIPTA 200/25 una vez por día. -----

La mediana de tiempo hasta el comienzo del alivio, definida como un incremento de 100 ml con respecto a la media del volumen espiratorio forzado en 1 segundo (VEF₁), fue de 15 minutos aproximadamente después del comienzo del tratamiento. Los pacientes individuales experimentarán un tiempo hasta el comienzo del alivio, así como un grado de alivio, variables. -----

Para los pacientes que no responden adecuadamente a BREO ELLIPTA 100/25, el aumento de la dosis a BREO ELLIPTA 200/25 puede brindar una mejoría adicional en el control del asma. -----

Si se producen síntomas de asma en el período comprendido entre las dosis debe tomarse un agonista beta 2 de acción corta (medicamento de rescate, por ejemplo, albuterol) para obtener alivio inmediato. -----

Si un régimen posológico previamente efectivo de BREO ELLIPTA no brinda una mejoría adecuada del control del asma, se debe reevaluar el régimen terapéutico y considerar otras opciones terapéuticas (por ejemplo, reemplazo de la potencia actual de BREO ELLIPTA por una potencia mayor,

agregado de un ICS adicional, inicio de corticosteroides orales).

3 FORMAS FARMACÉUTICAS Y POTENCIAS

Polvo para inhalación: inhalador de plástico descartable de color gris claro y celeste que contiene 2 tiras blíster de aluminio laminado con polvo para inhalación oral solamente. Una tira contiene furoato de fluticasona (100 o 200 mcg por blíster) y la otra contiene vilanterol (25 mcg por blíster).

4 CONTRAINDICACIONES

El uso de BREO ELLIPTA está contraindicado en las siguientes afecciones:

- Tratamiento primario del estado asmático u otros episodios agudos de EPOC o asma cuando se requieran medidas intensivas [ver Advertencias y Precauciones 5.2)].
- Hipersensibilidad severa a las proteínas de la leche o hipersensibilidad demostrada a furoato de fluticasona, vilanterol o cualquiera de los excipientes [ver Advertencias y Precauciones (5.11) Descripción (11)].

5 ADVERTENCIAS Y PRECAUCIONES

5.1 Eventos serios relacionados con el asma - Hospitalizaciones, intubación, muerte

El uso de LABA como monoterapia (sin ICS) para el asma se asocia con mayor riesgo de muerte relacionada con asma [ver Estudio Multicéntrico de Investigación de Salmeterol en Asma (SMART)]. Los datos disponibles de estudios clínicos controlados también sugieren que el uso de LABA como monoterapia aumenta el riesgo de hospitalización relacionada con el asma en pacientes adolescentes y pediátricos. Estos hallazgos se consideran un efecto de clase de la monoterapia con LABA. Cuando se utilizan LABA en una combinación de dosis fija con ICS, los datos de grandes estudios clínicos no muestran un aumento significativo del riesgo de eventos serios relacionados con el asma (hospitalizaciones, intubaciones, muerte) en comparación con los ICS solos (ver Eventos serios relacionados con el asma con corticosteroides inhalados/agonistas beta 2 de acción prolongada).

Eventos serios relacionados con el asma con corticosteroides inhalados/agonistas beta 2 de acción prolongada

Se realizaron cuatro (4) grandes estudios para evaluar la seguridad clínica, de 26 semanas de duración, aleatorizados, doble ciego, controlados con comparadores

activos, para evaluar el riesgo de eventos serios relacionados con el asma cuando se utilizaron LABA en combinación de dosis fija con ICS en comparación con ICS solos en sujetos con asma. Tres (3) estudios incluyeron sujetos adultos y adolescentes de 12 años o más: 1 estudio comparó budesonida/formoterol con budesonida, otro comparó polvo para inhalación con propionato de fluticasona/salmeterol con polvo para inhalación con propionato de fluticasona y el tercero comparó furoato de mometasona/formoterol con furoato de mometasona. El cuarto estudio incluyó sujetos pediátricos de 4 a 11 años de edad y comparó polvo para inhalación con propionato de fluticasona/salmeterol con polvo para inhalación con propionato de fluticasona. El criterio de valoración primario de la seguridad para los cuatro estudios fueron los eventos serios relacionados con el asma (hospitalizaciones, intubaciones, muertes). Un comité de adjudicación cegado determinó si los eventos estaban relacionados con el asma. -----

Los tres estudios en adultos y adolescentes estaban diseñados para descartar un margen de riesgo de 2,0 y el estudio pediátrico, para descartar un margen de riesgo de 2,7. Cada estudio individual cumplió su objetivo preespecificado y demostró la no-inferioridad del ICS/LABA en comparación con el ICS solo. Un meta-análisis de los 3 estudios en adultos y adolescentes no reveló un aumento significativo del riesgo de un evento serio relacionado con el asma con la combinación de dosis fija de ICS/LABA en comparación con el ICS solo (Tabla 1). Estos estudios no fueron diseñados para descartar todo el riesgo de eventos serios relacionados con el asma con ICS/LABA en comparación con el ICS. -----

Tabla 1. Meta-análisis de eventos serios relacionados con el asma en sujetos con asma de 12 años de edad o más -----

	ICS/LABA (n = 17.537) ^a	ICS (n = 17.552) ^a	ICS/LABA vs. ICS Índice de riesgo (IC 95%) ^b
Evento serio relacionado con el asma ^c	116	105	1,10 (0,85, 1,44)
Muerte relacionada con asma	2	0	
Intubación relacionada con asma (endotraqueal)	1	2	
Hospitalización relacionada con asma (permanencia ≥24 horas)	115	105	

ICS = corticosteroide inhalado, LABA = agonista beta 2 de acción prolongada. -----

GlaxoSmithKline Argentina S.A.
 Claudia A. Scasserra 22
 CO-DIRECTORA TÉCNICA M.P. 18464
 APODERADA

-51-

^aSujetos aleatorizados que habían tomado al menos 1 dosis del medicamento del estudio. Para el análisis se utilizó el tratamiento planeado. -----

^bCalculado con un modelo de riesgos proporcionales de Cox para el tiempo transcurrido hasta el primer evento con estratificación de los riesgos basales por cada uno de los 3 estudios. -----

^cCantidad de sujetos con el evento producido dentro de los 6 meses posteriores al primer uso del medicamento del estudio o 7 días después de la última fecha del medicamento del estudio, cualquiera que fuera la fecha posterior. Los sujetos podían experimentar uno o más eventos, pero sólo el primero se contó para el análisis. Un comité de adjudicación independiente, único, cegado determinó si los eventos estaban relacionados con el asma. -----

El estudio de seguridad pediátrico incluyó 6.208 sujetos pediátricos de 4 a 11 años que recibieron ICS/LABA (polvo para inhalación con propionato de fluticasona/salmeterol) o ICS (polvo para inhalación con propionato de fluticasona). En este estudio, 27/3.107 (0,9%) sujetos aleatorizados a ICS/LABA y 21/3.101 (0,7%) sujetos aleatorizados a ICS experimentaron un evento serio relacionado con el asma. No se produjeron muertes o intubaciones relacionadas con el asma. La combinación de ICS/LABA no exhibió un riesgo significativamente elevado de eventos serios relacionados con el asma en comparación con el ICS sobre la base del margen de riesgo pre-especificado (2,7), con un índice de riesgo estimado para el tiempo hasta el primer evento de 1,29 (IC 95%: 0,73, 2,27). -----

Estudio Multicéntrico de Investigación de Salmeterol en Asma (SMART) -----

Un estudio estadounidense controlado con placebo, de 28 semanas, que comparó la seguridad de salmeterol con un placebo, cada uno de ellos agregado al tratamiento habitual para el asma, informó un aumento de las muertes relacionadas con el asma en sujetos que recibieron salmeterol 13/13.176 contra 3/13.179 en sujetos tratados con placebo; riesgo relativo: 4,37 [IC 95%: 1,25, 15,34]). No se requirió el uso de ICS en el estudio SMART. El mayor riesgo de muerte relacionada con asma se considera un efecto de clase de la monoterapia con LABA. -----

5.2 Deterioro de la enfermedad y episodios agudos -----

No debe iniciarse la administración de BREO ELLIPTA a pacientes durante episodios de EPOC o asma que se

deterioran rápidamente o potencialmente fatales. No se estudió BREO ELLIPTA en sujetos con EPOC o asma que se deterioran agudamente. No es adecuado iniciar el tratamiento con BREO ELLIPTA en este contexto. -----

La EPOC puede deteriorarse en forma aguda en un período de horas o crónicamente a lo largo de varios días o más. Si BREO ELLIPTA 100/25 ya no controla los síntomas de broncoconstricción, el agonista beta 2 de acción corta inhalado es menos efectivo o el paciente necesita más agonista beta 2 de acción corta que lo habitual, estos podrían ser indicadores de deterioro de la enfermedad. En este contexto, se deben reevaluar el paciente y el régimen de tratamiento de la EPOC de inmediato. Para la EPOC, no es adecuado aumentar la dosis diaria de BREO ELLIPTA 100/25 en esta situación. -----

El aumento del uso de agonistas beta 2 de acción corta inhalados es un marcador de deterioro del asma. En esta situación, el paciente requiere reevaluación inmediata del régimen de tratamiento, considerando especialmente la posible necesidad de reemplazar la potencia de BREO ELLIPTA que se está utilizando por una mayor, agregar ICS adicionales o iniciar el tratamiento con corticosteroides sistémicos. Los pacientes no deben utilizar más de 1 inhalación de BREO ELLIPTA una vez por día. -----

No se debe utilizar BREO ELLIPTA para aliviar síntomas agudos, es decir, como terapia de rescate para el tratamiento de episodios agudos de broncoespasmo. No se ha estudiado BREO ELLIPTA para el alivio de síntomas agudos y no deben administrarse dosis adicionales para este fin. Los síntomas agudos deben tratarse con un agonista beta 2 de acción corta inhalado. -----

Al comenzar el tratamiento con BREO ELLIPTA, se debe indicar a los pacientes que han estado tomando agonistas beta 2 de acción corta por vía oral o inhalados en forma regular (por ejemplo, 4 veces por día) que discontinúen el uso regular de estos fármacos y que los utilicen solamente para el alivio sintomático de los síntomas respiratorios agudos. Cuando se prescribe BREO ELLIPTA, el profesional de la salud también debe prescribir un agonista beta 2 de acción corta inhalado e indicarle al paciente cómo utilizarlo. -----

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

5.3 Uso excesivo de BREO ELLIPTA y uso con otros agonistas beta 2 de acción prolongada -----

No se debe utilizar BREO ELLIPTA con una frecuencia mayor que la recomendada, en dosis más elevadas que las recomendadas o junto con otros medicamentos que contienen LABA, porque podría producirse una sobredosis. Se informaron efectos cardiovasculares clínicamente significativos y casos fatales en asociación con el uso excesivo de fármacos simpaticomiméticos inhalados. Los pacientes que utilicen BREO ELLIPTA no deben utilizar otro medicamento que contenga LABA (por ejemplo, salmeterol, fumarato de formoterol, tartrato de arformoterol, indacaterol) por ningún motivo. -----

5.4 Efectos locales de los corticosteroides inhalados -----

En estudios clínicos se produjeron infecciones localizadas en la cavidad bucal y la faringe por *Candida albicans* en sujetos tratados con BREO ELLIPTA. Cuando se producen estas infecciones deben tratarse con antifúngicos locales o sistémicos (es decir, por vía oral) adecuados mientras continúa el tratamiento con BREO ELLIPTA, pero en ocasiones es necesario interrumpirlo. Se debe aconsejar al paciente que enjuague su boca con agua, sin tragarla, después de la inhalación para ayudar a disminuir el riesgo de candidiasis orofaríngea. -----

5.5 Neumonía -----

Se observó aumento de la incidencia de neumonía en sujetos con EPOC que recibieron BREO ELLIPTA 100/25 en estudios clínicos. También se observó una mayor incidencia de neumonías que llevaron a la hospitalización. En algunas incidencias, estos eventos de neumonía fueron fatales. Los médicos deben permanecer atentos ante el posible desarrollo de neumonía en pacientes con EPOC porque las manifestaciones clínicas de estas infecciones se superponen con los síntomas de exacerbaciones de la EPOC. -----

En estudios replicados de 12 meses de duración en 3.255 sujetos con EPOC moderada a severa que habían experimentado una exacerbación de su enfermedad en el último año se informó una mayor incidencia de neumonía en sujetos que recibieron furoato de fluticasona/vilanterol 50 mcg/25 mcg: 6% (48 de 820 sujetos); BREO ELLIPTA 100/25: 6% (51 de 806 sujetos) o BREO ELLIPTA 200/25: 7% (55 de 811 sujetos) que en los sujetos que recibieron vilanterol 25 mcg: 3% (27 de 818 sujetos). No se produjeron casos de neumonías fatales en sujetos que recibieron vilanterol o furoato de

fluticasona/vilanterol 50 mcg/25 mcg. Se produjo una neumonía fatal en 1 sujeto que recibió BREO ELLIPTA 100/25 y en 7 sujetos que recibieron BREO ELLIPTA 200/25 (<1% para cada grupo de tratamiento). -----

En un estudio de mortalidad, con una mediana de duración del tratamiento de 1,5 años en 16.568 sujetos con EPOC moderada y enfermedad cardiovascular, la tasa de incidencia anualizada de neumonía fue de 3,4 por 100 pacientes-años para BREO ELLIPTA 100/25, 3,2 para placebo, 3,3 para furoato de fluticasona 100 mcg y 2,3 para vilanterol 25 mcg. Se produjeron muertes durante al tratamiento adjudicadas y debidas a neumonía en 13 sujetos que recibieron BREO ELLIPTA 100/25, 9 sujetos que recibieron placebo, 10 sujetos que recibieron furoato de fluticasona 100 mcg y 6 sujetos que recibieron vilanterol 25 mcg (<0,2 por 100 pacientes-años para cada grupo de tratamiento). ---

5.6 Inmunosupresión -----

Las personas que utilizan fármacos que suprimen el sistema inmunitario son más susceptibles a las infecciones que las personas sanas. Por ejemplo, la varicela y el sarampión pueden tener un curso más grave o incluso fatal en los niños o adultos susceptibles que utilizan corticosteroides. En los niños o adultos que no hubiesen padecido estas enfermedades o sin las inmunizaciones adecuadas se debe prestar especial atención a evitar la exposición. Se desconoce cómo la dosis, la vía y la duración de la administración de corticosteroides afectan el riesgo de desarrollar una infección diseminada. Tampoco se conoce la contribución a ese riesgo de la enfermedad subyacente y/o del tratamiento previo con corticosteroides. Si un paciente se expone a varicela puede indicarse profilaxis con inmunoglobulina contra varicela zóster (VZIG). Si un paciente se expone al sarampión puede indicarse profilaxis con inmunoglobulina de banco (IG) intramuscular. (Ver la información para prescribir VZIG e IG completa en los respectivos prospectos de los envases). Si se produce varicela puede considerarse el tratamiento con agentes antivirales. -----

Los ICS deben utilizarse con precaución o evitarse en pacientes con infecciones tuberculosas del tracto respiratorio activas o latentes, infecciones fúngicas, bacterianas, virales o parasitarias sistémicas o con herpes simple ocular. -----

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

5.7 Transferencia de pacientes del tratamiento sistémico con corticosteroides -----

Se requiere especial cuidado para pacientes que han cambiado del tratamiento con corticosteroides con actividad sistémica por ICS porque se produjeron muertes por insuficiencia suprarrenal en pacientes con asma durante y después del cambio de corticosteroides sistémicos por los ICS disponibles con menor actividad sistémica. Después de la discontinuación de los corticosteroides sistémicos se requieren varios meses hasta la recuperación de la función hipotalámica-hipofisaria-suprarrenal (HHS) -----

Los pacientes que previamente se encontraban en mantenimiento con 20 mg de prednisona o más (o dosis equivalentes) serían los más susceptibles, en particular cuando los corticosteroides sistémicos se han retirado casi por completo. Durante este período de supresión HHS, los pacientes pueden exhibir signos y síntomas de insuficiencia suprarrenal cuando se exponen a traumatismos, cirugía o infecciones (en particular gastroenteritis) u otras afecciones asociadas con pérdida severa de electrolitos. Aunque BREO ELLIPTA puede controlar los síntomas de EPOC o asma durante estos episodios, en las dosis recomendadas suministra cantidades fisiológicas de glucocorticoides por debajo de lo normal sistémicamente y NO proporciona la actividad mineralocorticoide necesaria para hacer frente a estas emergencias -----

Durante períodos de estrés, una exacerbación severa de EPOC o un ataque severo de asma, se debe indicar a los pacientes que hubiesen discontinuado los corticosteroides sistémicos que reanuden el tratamiento con corticosteroides orales (en grandes dosis) de inmediato y que se comuniquen con sus médicos para recibir instrucciones adicionales. También se debe indicar a estos pacientes que lleven consigo una tarjeta de advertencia indicando que podrían requerir corticosteroides sistémicos suplementarios durante períodos de estrés, de exacerbación severa de EPOC o un ataque severo de asma. -----

En los pacientes que requieran corticosteroides orales debe suspenderse lentamente el uso de corticosteroides sistémicos después del cambio a BREO ELLIPTA. Es posible lograr la reducción de la dosis de prednisona mediante la disminución de la dosis diaria en 2,5 mg por semana durante el tratamiento con BREO ELLIPTA. Se deben controlar cuidadosamente la función pulmonar (VEF_1 o flujo

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

espiratorio pico), el uso de agonistas beta y los síntomas de EPOC o asma durante la discontinuación de los corticosteroides orales. Además, se deben observar lo pacientes para detectar signos y síntomas de insuficiencia suprarrenal, como fatiga, lasitud, debilidad, náuseas y vómitos e hipotensión. -----

El cambio del tratamiento con corticosteroides sistémicos por BREO ELLIPTA podría desenmascarar afecciones alérgicas previamente suprimidas por los corticosteroides sistémicos (por ejemplo, rinitis, conjuntivitis, eccema, artritis, afecciones eosinofílicas). -----

Durante el retiro de los corticosteroides orales, algunos pacientes podrían experimentar síntomas de abstinencia de corticosteroides con actividad sistémica (por ejemplo, dolor articular y/o muscular, lasitud, depresión) a pesar del mantenimiento o incluso la mejoría de la función respiratoria). -----

5.8 Hiper corticismo y supresión suprarrenal -----

El furoato de fluticasona inhalado se absorbe hacia la circulación y puede tener actividad sistémica. No se observan efectos del furoato de fluticasona sobre el eje HHS con las dosis terapéuticas de BREO ELLIPTA. Sin embargo, si se excede la dosis recomendada o se administra en forma concomitante con un inhibidor potentes del citocromo P450 3A4 (CYP3A4) puede producir disfunción HHS [ver Advertencias y precauciones (5.9), Interacciones farmacológicas (7.1)]. -----

Debido a la posibilidad de absorción sistémica significativa de ICS en pacientes sensibles, se deben observar cuidadosamente los pacientes tratados con BREO ELLIPTA para detectar cualquier evidencia de efectos sistémicos de los corticosteroides. Se debe proceder con especial cuidado en la observación de pacientes durante períodos posoperatorios o de estrés para detectar evidencias de respuesta suprarrenal inadecuada. -----

Es posible que se produzcan efectos de corticosteroides sistémicos como hiper corticismo y supresión suprarrenal (incluyendo crisis suprarrenal) en un pequeño número de pacientes sensibles a estos efectos. En estos casos, se deberá disminuir lentamente la dosis de BREO ELLIPTA, de acuerdo con los procedimientos aceptados para disminuir los corticosteroides sistémicos y otros tratamientos para el manejo de la EPOC o los síntomas de asma. -----

5.9 Interacciones farmacológicas con inhibidores potentes del citocromo P450 3A4 -----

Se debe proceder con precaución cuando se considera la administración concomitante de BREO ELLIPTA con ketoconazol y otros inhibidores potentes de CYP3A4 conocidos (por ejemplo, ritonavir, claritromicina, conivaptán, indinavir, itraconazol, lopinavir, nefazodona, nelfinavir, saquinavir, telitromicina, troleandomicina, voriconazol) porque pueden producirse aumentos de los efectos adversos del corticosteroide sistémico y cardiovasculares [ver *Interacciones farmacológicas (7.1), Farmacología clínica (12.3)*]. -----

5.10 Broncoespasmo paradójico -----

Como se observa con otros medicamentos inhalados, BREO ELLIPTA puede producir un broncoespasmo paradójico, potencialmente fatal. Si se produce broncoespasmo paradójico después de la administración de BREO ELLIPTA, se debe tratar de inmediato con un broncodilatador inhalado de acción corta; BREO ELLIPTA debe discontinuarse de inmediato e indicarse un tratamiento alternativo. -----

5.11 Reacciones de hipersensibilidad, incluyendo anafilaxia

Pueden producirse reacciones de hipersensibilidad como anafilaxia, angioedema, erupción y urticaria después de la administración de BREO ELLIPTA. Se debe discontinuar la administración de BREO ELLIPTA si se producen tales reacciones. Se informaron reacciones anafilácticas en pacientes con alergia severa a las proteínas de la leche después de la inhalación de otros medicamentos en polvo que contengan lactosa; por lo tanto, los pacientes con alergia severa a las proteínas de la leche no deben utilizar BREO ELLIPTA [ver *Contraindicaciones (4)*]. -----

5.12 Efectos cardiovasculares -----

Como otros agonistas beta 2, vilanterol puede producir un efecto cardiovascular clínicamente significativo en algunos pacientes, indicado por aumentos de la frecuencia del pulso, de la presión arterial sistólica o diastólica y también, arritmias cardíacas, como taquicardia supraventricular y extrasístoles. Si se producen estos efectos podría ser necesario discontinuar la administración de BREO ELLIPTA. Además, se informó que los agonistas beta producen cambios electrocardiográficos, como aplanamiento de la onda T, prolongación del intervalo QTc y depresión del segmento ST, aunque se desconoce la significación clínica de estos hallazgos. Se informaron casos fatales en

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

asociación con el uso excesivo de fármacos simpaticomiméticos inhalados. -----

En sujetos sanos, las dosis elevadas de furoato de fluticasona/vilanterol inhalado (4 veces la dosis recomendada de vilanterol, que representa una exposición sistémica 12 o 10 veces mayor que la observada en sujetos con EPOC o asma, respectivamente, se asociaron con prolongación clínicamente significativa del intervalo QTc, que tiene el potencial de producir arritmias ventriculares. Por lo tanto, BREO ELLIPTA, como otras aminas simpaticomiméticas, deben utilizarse con precaución en pacientes con trastornos cardiovasculares, en especial insuficiencia coronaria, arritmias cardíacas e hipotensión. En un estudio de mortalidad con una mediana de duración del tratamiento de 1,5 años en 16.568 sujetos con EPOC moderada y enfermedad cardiovascular, la tasa de incidencia anualizada de eventos cardiovasculares adjudicados (indicador compuesto de infarto de miocardio, accidente cerebrovascular, angina inestable, ataque isquémico transitorio o muerte durante el tratamiento debida a eventos cardiovasculares) fue de 2,5 por 100 pacientes-años para BREO ELLIPTA 100/25, 2,7 para placebo, 2,4 para furoato de fluticasona 100 mcg y 2,6 para vilanterol 25 mcg. Se produjeron muertes adjudicadas durante el tratamiento debidas a eventos cardiovasculares en 82 sujetos que recibieron BREO ELLIPTA 100/25, 86 sujetos que recibieron placebo, 80 sujetos que recibieron furoato de fluticasona 100 mcg y 90 sujetos que recibieron vilanterol 25 mcg (la tasa de incidencia anualizada varió entre 1,2 y 1,3 por 100 pacientes-años para los grupos de tratamiento).

5.13 Disminución de la densidad mineral ósea -----

Se observó disminución de la densidad mineral ósea (DMO) con la administración prolongada de productos que contienen ICS. Se desconoce la significación clínica de los pequeños cambios en la DMO en lo que respecta a las consecuencias a largo plazo, como fracturas. Se deben controlar los pacientes con factores de riesgo mayores para la disminución del contenido mineral óseo, como inmovilización prolongada, antecedente familiar de osteoporosis, estado posmenopáusico, tabaquismo, edad avanzada, mala nutrición o uso crónico de fármacos que podrían disminuir la masa ósea (por ejemplo, anticonvulsivos, corticosteroides orales) y tratarse según los estándares de atención establecidos. Dado que los pacientes con EPOC a menudo tienen múltiples

factores de riesgo para la disminución de la DMO se recomienda medirla antes de iniciar la administración de BREO ELLIPTA y periódicamente a partir de entonces. Si se observan disminuciones significativas de la BMO y aún se considera médicamente importante la administración de BREO ELLIPTA para el tratamiento de la EPOC de ese paciente, se debe considerar firmemente el uso de un medicamento para el tratamiento preventivo de la osteoporosis. -----

En estudios replicados de 12 meses en 3.255 sujetos con EPOC moderada a severa se informaron fracturas óseas en 2% de los sujetos que recibieron la combinación de furoato de fluticasona/vilanterol (50 mcg/25 mcg: 2% [14 de 820 sujetos]; 100 mcg/25 mcg: 2% [19 de 806 sujetos] o 200 mcg/25 mcg: 2% [14 de 811 sujetos]) en comparación con <1% de los sujetos que recibieron vilanterol 25 mcg solo (8 de 818 sujetos). -----

Se observaron hallazgos similares en el estudio de mortalidad con una mediana de la duración del tratamiento de 1,5 años en 16.568 sujetos con EPOC moderada y enfermedad cardiovascular. -----

5.14 Glaucoma y cataratas -----

Se informaron glaucoma, aumento de la presión intraocular y cataratas en pacientes con EPOC o asma después de la administración a largo plazo de ICS. Considerar la derivación a un oftalmólogo en pacientes que presentan síntomas oculares o utilizan BREO ELLIPTA por períodos prolongados. -----

5.15 Afecciones coexistentes -----

Como todos los medicamentos que contienen aminas simpaticomiméticas, BREO ELLIPTA se debe utilizar con precaución en pacientes con trastornos convulsivos o tirotoxicosis y en aquellos con respuestas inusuales a las aminas simpaticomiméticas. Se informó que las dosis del agonista del receptor adrenérgico beta 2 relacionado albuterol, cuando se administran por vía intravenosa, agravan cuadros preexistentes de diabetes mellitus y cetoacidosis. -----

5.16 Hiperglucemia e hipocalcemia -----

Se informaron aumentos de los niveles de glucemia con BREO ELLIPTA. Esto se debe considerar en pacientes con antecedentes o con factores de riesgo para diabetes mellitus [ver Reacciones adversas (6.3)]. -----

Los medicamentos beta-adrenérgicos pueden producir hipocalcemia significativa en algunos pacientes,

posiblemente a través de derivaciones intracelulares, que tiene el potencial de producir efectos adversos cardiovasculares. La disminución del potasio sérico por lo general es transitoria y no requiere suplementación. En estudios clínicos que evaluaron a BREO ELLIPTA en sujetos con EPOC o asma no se observaron evidencias de un efecto del tratamiento sobre el potasio sérico. -----

5.17 Efecto sobre el crecimiento -----

Los corticosteroides inhalados por vía oral pueden causar una disminución de la velocidad de crecimiento cuando se administran a niños y adolescentes. [Ver *Uso en poblaciones específicas* (8.4)]. -----

6 REACCIONES ADVERSAS -----

El uso de LABA puede dar lugar a lo siguiente: -----

- Eventos serios relacionados con el asma - hospitalizaciones, intubaciones, muerte [ver *Advertencias y precauciones* (5.1)]. -----
- Efectos cardiovasculares [ver *Advertencias y precauciones* (5.12)]. -----

El uso de corticosteroides sistémicos y locales puede dar como resultado lo siguiente: -----

- Infección por *Candida albicans* [ver *Advertencias y precauciones* (5.4)]. -----
- Aumento del riesgo de neumonía en EPOC [ver *Advertencias y Precauciones* (5.5)]. -----
- Inmunosupresión [ver *Advertencias y Precauciones* (5.6)]. -----
- Hiper corticismo y supresión suprarrenal [ver *Advertencias y Precauciones* (5.8)]. -----
- Disminución de la densidad mineral ósea [ver *Advertencias y precauciones* (5.13)]. -----

Debido a que los estudios clínicos se realizan en condiciones muy variables, las tasas de reacciones adversas observadas en los estudios clínicos de un fármaco no pueden compararse directamente con las tasas de estudios clínicos de otro fármaco y podrían no reflejar las tasas observadas en la práctica. -----

6.1 Experiencia en estudios clínicos sobre enfermedad pulmonar obstructiva crónica -----

El programa clínico para BREO ELLIPTA incluyó a más de 24.000 sujetos con EPOC en dos estudios de función pulmonar de 6 meses de duración. Un total de 6.174 sujetos con EPOC recibieron al menos 1 dosis de BREO ELLIPTA 100/25 y 1.087 recibieron una potencia mayor de furoato de fluticasona/vilanterol. Los datos de seguridad que se

describen a continuación están basados en los estudios confirmatorios de 6 y 12 meses. Las reacciones adversas observadas en los otros estudios fueron similares a las informadas en los estudios confirmatorios. -----

Estudios de 6 meses -----

La incidencia de reacciones adversas asociadas con BREO ELLIPTA 100/25 en la Tabla 2 se basa en 2 estudios clínicos controlados con placebo, de 6 meses de duración (Estudios 1 y 2; n = 1.224 y n = 1.030, respectivamente). De los 2.254 sujetos, 70% eran varones y 84%, caucásicos. Tenían una media de edad de 62 años y un antecedente de tabaquismo promedio de 44 paquetes-años; 54% se identificaron como fumadores actuales. En la selección, el porcentaje previsto de VEF₁ post-broncodilatador fue de 48% (rango: 14% a 87%), la media de la relación VEF₁ post-broncodilatador/capacidad vital forzada (CVF) fue de 47% (rango: 17% a 88%) y el porcentaje de reversibilidad medio fue de 14% (rango: -41% a 152%). -----

Los sujetos recibieron 1 inhalación una vez por día de los siguientes: BREO ELLIPTA 100/25, BREO ELLIPTA 200/25, furoato de fluticasona/vilanterol 50 mcg/25 mcg, furoato de fluticasona 100 mcg, furoato de fluticasona 200 mcg, vilanterol 25 mcg o placebo. -----

Tabla 2. Reacciones adversas con BREO ELLIPTA 100/25 con incidencia $\geq 3\%$ y más frecuentes que con Placebo en sujetos con enfermedad pulmonar obstructiva crónica -----

Reacción adversa	BREO ELLIPTA 100/25 (n = 410) %	Vilanterol 25 mcg (n = 408) %	Furoato de fluticasona 100 mcg (n = 410) %	Placebo (n = 412) %
Infecciones e infestaciones				
Rinofaringitis	9	10	8	8
Infección del tracto respiratorio superior	7	5	4	3
Candidiasis orofaríngea ^a	5	2	3	2
Trastornos del sistema nervioso central				
Cefalea	7	9	7	5

^a Incluye candidiasis de la cavidad bucal, candidiasis orofaríngea, candidiasis y orofaringitis fúngica. -----

Estudios de 12 meses -----

Los datos de seguridad a largo plazo se basan en dos estudios de 12 meses (Estudios 3 y 4; n = 1.633 y n = 1.622, respectivamente). Los estudios 3 y 4 incluyeron 3.255 sujetos, de los cuales 57% eran varones y 85% eran caucásicos. Tenían una media de edad de 64 años y un antecedente de tabaquismo promedio de 46 paquetes-años; 44% se identificaban como fumadores actuales. En la selección, el porcentaje previsto de VEF₁ post-broncodilatador fue 45% (rango: 12% a 91%) y la media de la relación VEF₁ post-broncodilatador/CVF fue de 46% (rango: 17% a 81%), lo que indicaba que la población de sujetos tenía obstrucción al flujo aéreo moderadamente a muy severamente alterada. Los sujetos recibieron 1 inhalación una vez por día de los siguientes: BREO ELLIPTA 100/25, BREO ELLIPTA 200/25, furoato de fluticasona/vilanterol 50 mcg/25 mcg o vilanterol 25 mcg. Además de las reacciones que se muestran en la Tabla 2, las reacciones adversas producidas en ≥3% de los sujetos tratados con BREO ELLIPTA 100/25 (n = 806) durante 12 meses incluyeron dolor de espalda, neumonía [ver Advertencias y precauciones (5.5)], bronquitis, sinusitis, tos, dolor orofaríngeo, artralgia, gripe, faringitis y pirexia. -----

Estudio de mortalidad -----

Están disponibles los datos de seguridad de un estudio de mortalidad en sujetos con EPOC moderada (limitación moderada al flujo aéreo [VEF₁ previsto ≥50% y ≤70%]) con antecedentes o con riesgo de enfermedad cardiovascular y tratados hasta por 4 años (mediana de la duración del tratamiento de 1,5 años). El estudio incluyó 16.568 sujetos, 4.140 de los cuales recibieron BREO ELLIPTA 100/25. Además de los eventos en los estudios de EPOC que se muestran en la Tabla 2, las reacciones adversas que se producen en ≥3% de los sujetos tratados con BREO ELLIPTA 100/25 y más frecuentes que con placebo incluyeron neumonía, dolor de espalda, hipertensión y gripe. -----

6.2 Experiencia en estudios clínicos sobre asma -----

Se estudió BREO ELLIPTA para el tratamiento del asma en 18 estudios controlados (11 con placebo), doble ciego, de grupos paralelos, de 4 a 76 semanas de duración, que incluyeron a 9.969 sujetos con asma BREO ELLIPTA 100/25 se estudió en 2.369 sujetos y BREO ELLIPTA 200/25, en 956 sujetos. Aunque en estos estudios se incluyeron sujetos de 12 a 17 años, BREO ELLIPTA no ha sido aprobado para

GlaxoSmithKline Argentina S.A.
Claudia A. Scassera
CO-DIRECTORA TÉCNICA M.P. 18484
APODERADA

utilizar en este grupo etario [ver *Uso en poblaciones específicas (8.4)*]. Los datos de seguridad que se describen a continuación se basan en dos estudios de eficacia de 12 semanas, uno de eficacia de 24 semanas y 2 estudios a largo plazo. -----

Estudios de 12 semanas -----

El Estudio 1 tuvo una duración de 12 semanas y evaluó la eficacia de BREO ELLIPTA 100/25 en sujetos adultos y adolescentes con asma en comparación con furoato de fluticasona 100 mcg y placebo. De los 609 sujetos, 58% eran mujeres y 84% eran caucásicos; la media de edad fue de 40 años. La incidencia de reacciones adversas asociadas con BREO ELLIPTA 100/25 se presenta en la Tabla 3. -----

Tabla 3. Reacciones adversas con BREO ELLIPTA 100/25 con incidencia $\geq 2\%$ y más frecuentes que con Placebo en sujetos con asma -----

Reacción adversa	BREO ELLIPTA 100/25 (n = 201) %	Furoato de fluticasona 100 mcg (n = 205) %	Placebo (n = 203) %
Infecciones e infestaciones Rinofaringitis Candidiasis oral ^a	10 2	7 2	7 0
Trastornos del sistema nervioso Cefalea	5	4	4
Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos Dolor orofaríngeo Disfonía	2 2	2 1	1 0

^a Incluye candidiasis de la cavidad bucal y orofaríngea. ---

El Estudio 2 tuvo una duración de 12 semanas que evaluó la eficacia de BREO ELLIPTA 100/25, BREO ELLIPTA 200/25 y furoato de fluticasona 100 mcg en sujetos adolescentes y adultos con asma. El estudio no tuvo una rama placebo. De los 1.039 sujetos, 60% eran mujeres y 88% eran caucásicos; la media de edad fue de 46 años. Las incidencias de reacciones adversas asociadas con BREO ELLIPTA 100/25 y con BREO ELLIPTA 200/25 se presentan en la Tabla 4. -----

Tabla 4. Reacciones adversas con BREO ELLIPTA 100/25 y BREO ELLIPTA 200/25 con una incidencia $\geq 2\%$ en sujetos con asma (Estudio 2) -----

Reacción adversa	BREO ELLIPTA 200/25 (n = 346) %	BREO ELLIPTA 100/25 (n = 346) %	Furoato de fluticasona 100 mcg (n = 347) %
Trastornos del sistema nervioso			
Cefalea	8	8	9
Infecciones e infestaciones			
Rinofaringitis	7	6	7
Gripe	3	3	1
Infección del tracto respiratorio superior	2	2	3
Sinusitis	2	1	<1
Bronquitis	2	<1	2
Trastornos torácicos y mediastínicos			
Dolor orofaríngeo	2	2	1
Tos	1	2	1

Estudio de 24 semanas -----

El Estudio 3 tuvo una duración de 24 semanas y evaluó la eficacia de BREO ELLIPTA 200/25 una vez por día, furoato de fluticasona 200 mcg una vez por día y propionato de fluticasona 500 mcg dos veces por día en sujetos adultos y adolescentes con asma. De los 586 sujetos, 59% eran mujeres y 84% eran caucásicos; la media de edad fue de 46 años. Este estudio no tuvo una rama placebo. Además de las reacciones que se muestran en las Tablas 3 y 4, las reacciones adversas producidas en $\geq 2\%$ de los sujetos tratados con BREO ELLIPTA 200/25 incluyeron infección viral del tracto respiratorio, faringitis, pirexia y artralgia. -

Estudio de 12 meses -----

Los datos de seguridad a largo plazo se basan en un estudio de 12 meses que evaluó la seguridad de BREO ELLIPTA 100/25 una vez por día (n = 201), BREO ELLIPTA 200/25 una vez por día (n = 202) y propionato de fluticasona 500 mcg dos veces por día (n = 100) en sujetos adolescentes y adultos con asma (Estudio 4). En total, 63% de los sujetos eran mujeres y 67%, caucásicos. La media de edad fue de 39 años; los adolescentes (de 12 a 17 años) constituían un 16% de la población. Además de las reacciones que se presentan en las Tablas 3 y 4, las reacciones adversas que se produjeron en $\geq 2\%$ de los sujetos tratados con BREO ELLIPTA 100/25 o BREO ELLIPTA 200/25 durante 12 meses incluyeron pirexia, dolor de espalda, extrasístoles, dolor abdominal superior, infección del tracto respiratorio, rinitis alérgica,

faringitis, rinitis, artralgia, extrasístoles
ventriculares, sinusitis aguda y neumonía. -----

Estudio de exacerbaciones -----

En un estudio de 24 a 76 semanas, los sujetos recibieron BREO ELLIPTA 100/25 (n = 1.009) o furoato de fluticasona 100 mcg (n = 1.010) (Estudio 5). Los sujetos que participaron en este estudio tenían antecedentes de 1 exacerbación de asma o más que requirió tratamiento con corticosteroides orales/sistémicos o que consultaron a un departamento de emergencias u hospitalización para el tratamiento del asma en el año previo al ingreso al estudio. En total, 67% de los sujetos eran mujeres y 73%, caucásicos; la media de edad fue de 42 años (los adolescentes a 12 a 17 años constituían el 14% de la población). Aunque en este estudio se incluyeron sujetos de 12 a 17 años, BREO ELLIPTA no ha sido aprobado para utilizar en este grupo etario [ver *Uso en Poblaciones específicas* (8.4)]. Se produjeron hospitalizaciones relacionadas con el asma en 10 sujetos (1%) tratados con BREO ELLIPTA 100/25 en comparación con 7 sujetos (0,7%) tratados con furoato de fluticasona 100 mcg. Entre los sujetos de 12 a 17 años de edad se produjeron hospitalizaciones relacionadas con el asma en 4 sujetos (2,6%) tratados con BREO ELLIPTA 100/25 (n = 151) en comparación con ningún sujeto del grupo tratado con furoato de fluticasona 100 mcg (n = 130). En este estudio no se produjeron muertes ni intubaciones relacionadas con el asma. -----

6.3 Experiencia post-comercialización -----

Además de las reacciones adversas informadas en estudios clínicos se identificaron las siguientes reacciones adversas durante el uso de BREO ELLIPTA posterior a la aprobación. Debido a que estas reacciones se informan voluntariamente en una población de tamaño incierto, no siempre es posible calcular de manera confiable su frecuencia o establecer una relación causal con la exposición al fármaco. Estos eventos fueron seleccionados para incluirlos por su gravedad, por la frecuencia de su notificación, por una conexión causal con BREO ELLIPTA o por una combinación de estos factores. -----

Trastornos cardíacos -----

Palpitaciones, taquicardia. -----

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

Trastornos del sistema inmunitario -----
Reacciones de hipersensibilidad, incluyendo anafilaxia,
angioedema, erupción y urticaria. -----
Trastornos metabólicos y nutricionales -----
Hiperglucemia -----
Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conjuntivo ----
Espasmos musculares -----
Trastornos del sistema nervioso -----
Temblor -----
Trastornos psiquiátricos -----
Nerviosismo -----
Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos -----
Broncoespasmo paradójico. -----

7 INTERACCIONES FARMACOLÓGICAS -----

7.1 Inhibidores del Citocromo P450 3A4 -----

Furoato de fluticasona y vilanterol, los componentes individuales de BREO ELLIPTA, son sustratos de CYP3A4. La administración concomitante del inhibidor potente de ketoconazol aumenta la exposición sistémica a furoato de fluticasona y vilanterol. Se debe proceder con precaución cuando se considera la administración concomitante de BREO ELLIPTA con ketoconazol y otros inhibidores potentes de CYP3A4 conocidos (por ejemplo, ritonavir, claritromicina, conivaptán, indinavir, itraconazol, lopinavir, nefazodona, nelfinavir, saquinavir, telitromicina, troleandomicina, voriconazol) [ver Advertencias y precauciones (5.9), Farmacología clínica (12.3)]. -----

7.2 Inhibidores de monoaminoxidasa y antidepresivos tricíclicos -----

El vilanterol, como otros agonistas beta₂, debe administrarse con extrema precaución a pacientes que se encuentran en tratamiento con inhibidores de la monoaminoxidasa, antidepresivos tricíclicos o fármacos conocidos que prolongan el intervalo QTc o dentro de las 2 semanas de la discontinuación de estos agentes, porque estos agentes pueden potenciar el efecto de los agonistas adrenérgicos sobre el sistema cardiovascular. Los fármacos conocidos que prolongan el intervalo QTc aumentan el riesgo de arritmias ventriculares. -----

7.3 Agentes bloqueantes del receptor beta-adrenérgico -----

Los beta-bloqueantes no solo bloquean el efecto pulmonar de los agonistas beta, como el vilanterol, un componente de BREO ELLIPTA, sino que también pueden producir broncoespasmo severo en pacientes con EPOC o asma. Por lo

tanto, los pacientes con EPOC o asma normalmente no deben tratarse con beta-bloqueantes. Sin embargo, en ciertas circunstancias tal vez no habrá alternativas aceptables al uso de agentes bloqueantes beta-adrenérgicos para estos pacientes; podría considerarse el uso de beta-bloqueantes cardioselectivos, aunque deben administrarse con precaución- -----

7.4 Diuréticos no ahorradores de potasio -----

Los cambios electrocardiográficos y/o la hipocalemia resultante de la administración de diuréticos no ahorradores de potasio (como diuréticos tiazídicos de asa) pueden agravarse agudamente por los agonistas beta, en especial cuando se excede la dosis recomendada de estos últimos. Aunque no se conoce la significación clínica de estos efectos, se recomienda precaución con la administración concomitante de agonistas beta con diuréticos no ahorradores de potasio. -----

8 USO EN POBLACIONES ESPECÍFICAS -----

8.1 Embarazo -----

Resumen del riesgo -----

No hay suficientes datos sobre el uso de BREO ELLIPTA, furoato de fluticasona o vilanterol en mujeres embarazadas. Existen consideraciones clínicas con el uso de BREO ELLIPTA en mujeres embarazadas. (Ver Consideraciones clínicas). En un estudio de reproducción en animales, el furoato de fluticasona y el vilanterol administrados por inhalación, solos o en combinación, durante el período de organogénesis a ratas preñadas no produjo anomalías estructurales en los fetos. Las dosis más elevadas de furoato de fluticasona y vilanterol en este estudio fueron entre 5 y 40 veces las dosis diarias inhalatorias máximas recomendadas en el ser humano (DDIMRSH) de 200 y 25 mcg en adultos, respectivamente. (Ver Datos). -----

Se desconoce el riesgo estimado de defectos de nacimiento mayores y abortos espontáneos para las poblaciones indicadas. En la población general de EE.UU., el riesgo estimado de defectos de nacimiento mayores y abortos espontáneos en embarazos reconocidos clínicamente es de 2% a 4% y 15% a 20%, respectivamente. -----

Consideraciones clínicas -----

Riesgo materno y/o embriofetal asociado con enfermedad: En mujeres con asma mal controlada o moderadamente controlada, hay un mayor riesgo de diversos desenlaces perinatales como preeclampsia materna y prematuridad, bajo peso de nacimiento

y neonatos pequeños para la edad gestacional. Las mujeres embarazadas deben controlarse atentamente y realizar los ajustes a la medicación que sean necesarios para mantener un óptimo control del asma. -----

Trabajo de parto y parto: No hay estudios en seres humanos que evalúen los efectos de BREO ELLIPTA durante el trabajo de parto y el parto. Debido al riesgo de interferencia del agonista beta con la contractilidad uterina, el uso de BREO ELLIPTA durante el trabajo de parto debe limitarse a las pacientes en quienes los beneficios excedan claramente a los riesgos. -----

Datos -----

Datos en animales: Furoato de fluticasona y Vilanterol: En un estudio de desarrollo embriofetal, ratas preñadas recibieron furoato de fluticasona y vilanterol durante el período de organogénesis en dosis de 5 y 40 veces las DDIMRSH, respectivamente, solos o en combinación (sobre una base de mcg/m² en dosis inhalatorias de hasta 95 mcg/kg/día aproximadamente). No se observaron evidencias de anomalías estructurales. -----

Furoato de fluticasona: En 2 estudios de desarrollo embriofetal separados, ratas y conejas preñadas recibieron furoato de fluticasona durante el período de organogénesis en dosis de hasta 4 veces y 1 vez la DDIMRSH, respectivamente (sobre una base de mcg/m² en dosis inhalatorias maternas de hasta 91 y 8 mcg/kg/día aproximadamente). No se observaron evidencias de anomalías estructurales en los fetos de ninguna de las especies. En un estudio de desarrollo perinatal y posnatal en ratas, las hembras recibieron furoato de fluticasona durante el final de la gestación y en el período de lactancia en dosis de hasta aproximadamente 1 vez la DDIMRSH (sobre una base de mcg/m² en dosis inhalatorias maternas de hasta 27 mcg/kg/día aproximadamente). No se observaron evidencias de efectos sobre el desarrollo de las crías. -----

Vilanterol: En 2 estudios de desarrollo embriofetal separados, ratas y conejas preñadas recibieron vilanterol durante el período de organogénesis en dosis de hasta 13.000 y 1.000 veces, respectivamente, la DDIMRSH (sobre una base de mcg/m² en dosis inhalatorias maternas de hasta 33.700 mcg/kg/día en ratas y sobre una base de AUC en dosis inhalatorias maternas de hasta 5.740 mcg/kg/día en conejas). No se observaron evidencias de anomalías estructurales en ninguna dosis en las ratas ni en las

conejas hasta aproximadamente 160 veces la DDIMRSH (sobre la base del AUC en dosis maternas de hasta 591 mcg/kg/día). Sin embargo, se observaron variaciones en los esqueletos fetales en conejas con dosis de hasta 1.000 veces la DDIMRSH (sobre la base del AUC en dosis maternas inhaladas o subcutáneas de 5.740 o 300 mcg/kg/día, respectivamente. Las variaciones esqueléticas incluyeron disminución o ausencia de osificación en los centros de vértebras cervicales y metacarpianos. En un estudio de desarrollo perinatal y posnatal en ratas, las hembras recibieron vilanterol durante el final de la gestación y en el período de lactancia en dosis de hasta 3.900 veces la DDIMRSH, aproximadamente (sobre una base de mcg/m² con dosis orales maternas de hasta 10.000 mcg/kg/día). No se observaron evidencias de efectos sobre el desarrollo de las crías. ---

8.2 Lactancia -----

Resumen del riesgo -----

No se dispone de información sobre la presencia de furoato de fluticasona o vilanterol en la leche materna, los efectos sobre el niño amamantado o sobre la producción de leche. Se detectaron concentraciones bajas de otros ICS en la leche humana. Deben considerarse los beneficios para el desarrollo y la salud de la lactancia materna junto con la necesidad clínica de la madre de BREO ELLIPTA y cualquier posible efecto adverso en el niño amamantado por el furoato de fluticasona o el vilanterol o por la afección materna subyacente. -----

8.4 Uso en pediatría -----

BREO ELLIPTA no está indicado para utilizarlo en niños y adolescentes. No se ha establecido la seguridad y eficacia en pacientes pediátricos (de 17 años o menos). -----
En un estudio de exacerbaciones de 24 a 76 semanas, los sujetos recibieron BREO ELLIPTA 100/25 (n = 1.009) o furoato de fluticasona 100 mcg (n = 1.010). Los sujetos tenían una media de edad de 42 años y antecedentes de 1 exacerbación de asma o más que requirió tratamiento con corticosteroides orales/sistémicos o consulta a un departamento de urgencias u hospitalización para el tratamiento del asma en el año anterior al ingreso al estudio. [Ver Estudios Clínicos (14.2).] Adolescentes de 12 a 17 años de edad constituían el 14% de la población del estudio (n = 281), con una exposición media de 352 días para sujetos de este grupo etario tratados con BREO ELLIPTA 100/25 (n = 151) y 355 días para sujetos de este grupo

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

etario tratados con furoato de fluticasona 100 mcg (n = 130). En este grupo etario, 10% de los sujetos tratados con BREO ELLIPTA 100/25 informaron una exacerbación del asma en comparación con 7% para los sujetos que recibieron furoato de fluticasona 100 mcg. Entre los adolescentes, se produjeron hospitalizaciones relacionadas con el asma en 4 sujetos (2,6%) tratados con BREO ELLIPTA 100/25 en comparación con ningún sujeto en el grupo tratado con furoato de fluticasona 100 mcg. No se produjeron muertes ni intubaciones relacionadas con el asma en el grupo de adolescentes. -----

Efectos sobre el crecimiento -----

Los corticosteroides inhalados por vía oral pueden producir una disminución de la velocidad de crecimiento cuando se administra a niños y adolescentes. Puede producirse disminución de la velocidad de crecimiento en niños y adolescentes como resultado del asma mal controlada o por el uso de corticosteroides, incluidos ICS. No se conocen los efectos del tratamiento a largo plazo de niños y adolescentes con ICS, incluido el furoato de fluticasona, sobre la talla adulta final. -----

Los estudios clínicos controlados demostraron que los ICS puede causar una disminución del crecimiento en niños. En estos estudios, la disminución media de la velocidad de crecimiento fue de aproximadamente 1 cm/año (rango: 0,3 a 1,8 cm/año) y estaría relacionada con la dosis y la duración de la exposición. Este efecto se observó sin evidencias de laboratorio de supresión del eje HHS, lo que sugiere que la velocidad de crecimiento es un indicador más sensible de la exposición a corticosteroides sistémicos en niños que algunas pruebas utilizadas frecuentemente de la función del eje HHS. No se conocen los efectos a largo plazo de esta disminución de la velocidad de crecimiento asociada con los corticosteroides inhalados, incluido el impacto sobre la talla adulta final. No se estudió adecuadamente el potencial de "crecimiento compensador" después de la discontinuación del tratamiento con corticosteroides inhalados. Se debe controlar sistemáticamente el crecimiento de niños y adolescentes que reciben corticosteroides inhalados, incluido BREO ELLIPTA (por ejemplo, mediante estadiometría). Los efectos potenciales sobre el crecimiento del tratamiento prolongado deben ponderarse en relación con los beneficios clínicos obtenidos y los riesgos asociados con terapias

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

alternativas. Con el fin de minimizar los efectos sistémicos de los corticosteroides inhalados por vía oral, incluido BREO ELLIPTA, cada paciente debe tratarse con la dosis más baja que controle efectivamente sus síntomas. --- Un estudio aleatorizado, doble ciego, de grupos paralelos, multicéntrico, de 1 año de duración, controlado con placebo evaluó el efecto del tratamiento una vez por día con 110 mcg de furoato de fluticasona en la formulación de aerosol nasal sobre la velocidad de crecimiento evaluada mediante estadiometría. Los sujetos fueron 474 niños prepúberes (niñas de 5 a 7,5 años y varones de 5 a 8,5 años). La media de la velocidad de crecimiento durante el período de tratamiento de 52 semanas fue menor en los sujetos que recibieron un aerosol nasal de furoato de fluticasona (5,19 cm/año) en comparación con el placebo (5,46 cm/año). La disminución media de la velocidad de crecimiento fue de 0,27 cm/año (IC 95%: 0,06, 0,48) [ver Advertencias y precauciones (5.17)]. -----

8.5 Uso en geriatría -----

Sobre la base de los datos disponibles, no se requieren ajustes de la dosis de BREO ELLIPTA en pacientes geriátricos, pero no es posible descartar una mayor sensibilidad en algunos individuos mayores. ----- Los estudios clínicos de BREO ELLIPTA para EPOC incluyeron a 4.820 sujetos de 65 años de edad o más y a 1.118 sujetos de 75 años o más. Los estudios clínicos de BREO ELLIPTA para asma incluyeron a 854 sujetos de 65 años o más. No se observaron diferencias globales en la seguridad o la efectividad entre estos sujetos y otros más jóvenes y otras experiencias clínicas informadas no identificaron diferencias en las respuestas entre ancianos y personas más jóvenes. -----

8.6 Disfunción hepática -----

La exposición sistémica a furoato de fluticasona aumentó hasta 3 veces en sujetos con disfunción hepática en comparación con sujetos sanos. La disfunción hepática no tuvo efectos sobre la exposición sistémica a vilanterol. Utilizar BREO ELLIPTA con precaución en pacientes con disfunción hepática moderada o severa. Controlar a los pacientes para detectar efectos colaterales relacionados con los corticosteroides [ver Farmacología clínica (12.3)].

8.7 Disfunción renal -----

No se produjeron aumentos significativos en la exposición a furoato de fluticasona o a vilanterol en sujetos con

disfunción renal severa ($\text{CrCl} < 30 \text{ ml/min}$) en comparación con sujetos sanos. No se requieren ajustes de dosis en pacientes con disfunción renal [ver *Farmacología clínica* (12.3)]. -----

10 SOBREDOSIS -----

No se informaron datos de sobredosis en seres humanos para BREO ELLIPTA. -----

BREO ELLIPTA contiene furoato de fluticasona y vilanterol; por lo tanto, los riesgos asociados con sobredosis de los componentes individuales descritos a continuación se aplican a BREO ELLIPTA. El tratamiento de la sobredosis consiste en discontinuación de BREO ELLIPTA junto con la institución del tratamiento sintomático y/o de sostén adecuado. Puede considerarse el uso con precaución de un beta-bloqueante cardiosselectivo, teniendo en cuenta que un medicamento como este puede causar broncoespasmo. En casos de sobredosis se recomienda el monitoreo cardíaco. -----

10.1 Furoato de fluticasona -----

Debido a la baja biodisponibilidad sistémica (15,2%) y ante la ausencia de hallazgos sistémicos agudos relacionados con el fármaco en los estudios clínicos, es improbable que una sobredosis de furoato de fluticasona requiera otro tratamiento más que la observación. Si se utiliza en dosis excesivas por períodos prolongados pueden producirse efectos sistémicos como hipercorticismismo [ver *Advertencias y precauciones* (5.8)]. -----

Se realizaron estudios de dosis únicas y repetidas de furoato de fluticasona en dosis de 50 a 4.000 mcg en sujetos humanos. Se observaron disminuciones de los niveles séricos medios de cortisol con dosis de 500 mcg o más administradas una vez por día durante 14 días. -----

10.2 Vilanterol -----

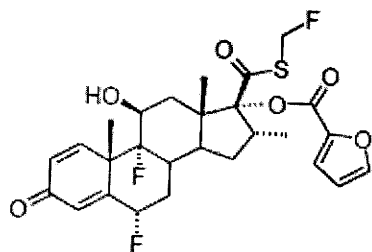
Los signos y síntomas esperados con la sobredosis de vilanterol son los de estimulación beta-adrenérgica excesiva y/o aparición o exageración de cualquiera de los signos y síntomas de estimulación beta-adrenérgica (por ejemplo, convulsiones, angina, hipertensión o hipotensión, taquicardia con frecuencias de hasta 200 latidos/min, arritmias, nerviosismo, cefalea, temblor, calambres musculares, boca seca, palpitaciones, náuseas, mareos, fatiga, malestar, insomnio, hiperglucemia, hipocalcemia, acidosis metabólica). Como con todos los medicamentos simpaticomiméticos inhalados, podría producirse paro

cardíaco o incluso la muerte en asociación con una sobredosis de vilanterol. -----

11 DESCRIPCIÓN -----

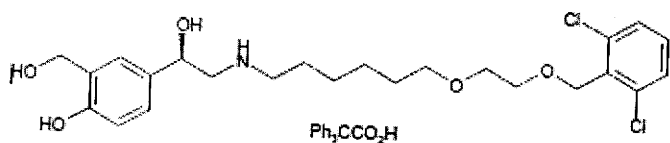
BREO ELLIPTA 100/25 y BREO ELLIPTA 200/25 son polvos inhalables para inhalación oral que contienen una combinación de furoato de fluticasona (un ICS) y vilanterol (un LABA). -----

Un componente activo de BREO ELLIPTA es el furoato de fluticasona, un corticosteroide sintético trifluorado con el nombre químico $(6\alpha, 11\beta, 16\alpha, 17\alpha)$ -6,9-difluoro-17-[[[(fluoro-metil)-tio]carbonil]-11-hidroxi-16-metil-3-oxoandrosta-1,4-dien-17-il 2-furancarboxilato y la siguiente estructura química: -----



El furoato de fluticasona es un polvo blanco con un peso molecular de 538,6 y la fórmula empírica es $C_{27}H_{29}F_3O_6S$. Es prácticamente insoluble en agua. -----

El otro componente activo de BREO ELLIPTA es vilanterol trifenatato, un LABA con el nombre químico ácido trifenilacético-4-{(1R)-2-[(6-{2-[2,6-diclorobencil)oxi]etoxi}hexil)amino]-1-hidroxietil}-2-(hidroximetil)fenol (1:1) y la siguiente estructura química: -----



Vilanterol trifenatato es un polvo blanco con un peso molecular de 774,8 y la fórmula empírica es $C_{24}H_{33}Cl_2NO_5 \cdot C_{20}H_{16}O_2$. Es prácticamente insoluble en agua. -----
BREO ELLIPTA es un inhalador de plástico de color gris claro y celeste que contiene 2 tiras blíster laminadas. Cada blíster de una tira contiene una mezcla de polvo blanco de furoato de fluticasona micronizado (100 o 200 mcg) y lactosa monohidrato (12,4 mg) y cada blíster de la otra tira contiene una mezcla de polvo blanco de vilanterol trifenatato micronizado (40 mcg equivalente a 25 mcg de vilanterol), estearato de magnesio (125 mcg) y lactosa

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

monohidrato (12,34 mg). Lactosa monohidrato contiene proteínas de la leche. Cuando se activa el inhalador, el polvo contenido en ambos blísteres es expuesto y está listo para dispersarlo en la corriente de aire creada por la inhalación del paciente a través de la boquilla. -----
En condiciones de prueba in vitro, estandarizadas, BREO ELLIPTA suministra 92 y 184 mcg de furoato de fluticasona y 22 mcg de vilanterol por blíster cuando se prueba a una velocidad de flujo de 60 l/min durante 4 segundos. -----
En sujetos adultos con enfermedad pulmonar obstructiva y compromiso severo de la función pulmonar (EPOC con $VEF_1/CVF < 70\%$ y $VEF_1 < 30\%$ previsto o $VEF_1 < 50\%$ previsto más insuficiencia respiratoria crónica), el flujo inspiratorio pico medio a través del inhalador ELLIPTA fue de 66,5 l/min (rango: 43,5 a 81,0 l/min). -----
En sujetos adultos con asma severa, el flujo inspiratorio pico medio a través del inhalador ELLIPTA fue de 96,6 l/min (rango: 72,4 a 124,6 l/min). -----
La cantidad real de fármaco suministrado al pulmón dependerá de factores del paciente, como el perfil de flujo inspiratorio. -----

12 FARMACOLOGÍA CLÍNICA

12.1 Mecanismo de acción

BREO ELLIPTA

Debido a que BREO ELLIPTA contiene furoato de fluticasona y vilanterol, los mecanismos de acción que se describen a continuación para los componentes individuales se aplican a BREO ELLIPTA. Estos fármacos representan 2 clases distintas de medicamentos (un corticosteroide sintético y un LABA) con efectos diferentes sobre los índices clínicos y fisiológicos). -----

Furoato de fluticasona

El furoato de fluticasona es un corticosteroide sintético trifluorado con actividad antiinflamatoria. In vitro se demostró que el furoato de fluticasona exhibe una afinidad de unión por el receptor de glucocorticoides humano que es aproximadamente 29,9 veces mayor que la de dexametasona y 1,7 veces mayor que la del propionato de fluticasona. Se desconoce la relevancia clínica de estos hallazgos. -----
No se conoce con exactitud el mecanismo por el cual el furoato de fluticasona afecta a los síntomas de EPOC y asma. La inflamación es un componente importante en la patogenia de la EPOC y el asma. Se demostró que los corticosteroides tienen una amplia variedad de acciones

sobre múltiples tipos celulares (por ejemplo, mastocitos, eosinófilos, neutrófilos, macrófagos, linfocitos) y mediadores (por ejemplo, histamina, eicosanoides, leucotrienos, citocinas) que intervienen en la inflamación. Los efectos específicos del furoato de fluticasona demostrados en modelos in vitro e in vivo incluyeron activación del elemento de respuesta glucocorticoide, inhibición de factores de transcripción proinflamatorios, como NFkB e inhibición de la eosinofilia pulmonar inducida por antígenos en ratas sensibilizadas. Estas acciones antiinflamatorias de los corticosteroides podrían contribuir a su eficacia. -----

Vilanterol -----

Vilanterol es un LABA. Las pruebas in vitro demostraron que la selectividad funcional de vilanterol fue similar a la de salmeterol. Se desconoce la relevancia clínica de este hallazgo. -----

Aunque los receptores beta 2 son los que predominan en el músculo liso bronquial y los beta 1 predominan en el corazón, también hay receptores beta 2 en el corazón humano y representan el 10% al 50% del total de receptores beta adrenérgicos. No se ha determinado la función precisa de estos receptores, pero plantean la posibilidad de que incluso los agonistas beta 2 altamente selectivos puedan tener efectos cardíacos. -----

Los efectos farmacológicos de los fármacos agonistas de los receptores adrenérgicos beta 2, incluido el vilanterol, al menos en parte pueden atribuirse a la estimulación de la adenil ciclase intracelular, la enzima que cataliza la conversión del trifosfato de adenosina (ATP) a 3',5'-monofosfato de adenosina cíclico (AMP cíclico). El aumento de los niveles de AMP cíclico causa relajación del músculo liso bronquial e inhibición de la liberación de mediadores de hipersensibilidad inmediata de las células, en especial, de los mastocitos. -----

12.2 Farmacodinamia -----

Electrofisiología cardíaca -----

Sujetos sanos: se estudió la prolongación del intervalo QTc en un estudio doble ciego, de múltiples dosis, cruzado, controlado con placebo y con control positivo en 85 voluntarios sanos. La diferencia media máxima (límite de 95% de confianza superior) en el QTcF con respecto al placebo después de la corrección basal fue de 4,9 (7,5) milisegundos y 9,6 (12,2) milisegundos observada 30 minutos

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

47

después de la administración para furoato de fluticasona/vilanterol 200 mcg/25 mcg y furoato de fluticasona/vilanterol 800 mcg/100 mcg, respectivamente. -- También se observó un aumento dependiente de la dosis en la frecuencia cardíaca. La diferencia media máxima (límite de 95% de confianza superior) en la frecuencia cardíaca con respecto al placebo después de la corrección basal fue de 7,8 (9,4) latidos/min y 17,1 (18,7) latidos/min observados 10 minutos después de la dosis para furoato de fluticasona/vilanterol 200 mcg/25 mcg y furoato de fluticasona/vilanterol 800 mcg/100 mcg, respectivamente. --

Efectos sobre el eje hipotalámico-hipofisario-suprarrenal -

Sujetos sanos: el furoato de fluticasona inhalado en dosis repetidas de hasta 400 mcg no se asoció con disminuciones estadísticamente significativas de los niveles séricos o urinarios de cortisol en sujetos sanos. Se observaron descensos en los niveles séricos y urinarios de cortisol con exposiciones a furoato de fluticasona varias veces más elevados que las exposiciones observadas con la dosis terapéutica. -----

Sujetos con enfermedad pulmonar obstructiva crónica: en un estudio con sujetos con EPOC, el tratamiento con furoato de fluticasona (50, 100 o 200 mcg/vilanterol 25 mcg, vilanterol 25 mcg y furoato de fluticasona (100 o 200 mcg) durante 6 meses no afectó la excreción urinaria de cortisol en 24 horas. Un estudio separado con sujetos con EPOC no demostró efectos sobre el cortisol sérico después de 28 días de tratamiento con furoato de fluticasona (50, 100 o 200 mcg)/vilanterol 25 mcg. -----

Sujetos con asma: un estudio aleatorizado, doble ciego, de grupos paralelos en 185 sujetos con asma no mostraron diferencias entre el tratamiento una vez por día con furoato de fluticasona/vilanterol 100 mcg/25 mcg o furoato de fluticasona/vilanterol 200 mcg/25 mcg en comparación con placebo sobre la media ponderada del cortisol sérico (0 a 24 horas), el AUC₍₀₋₂₄₎ del cortisol sérico y en orina de 24 horas después de 6 semanas de tratamiento, mientras que la prednisolona a 10 mg administrada una vez por día durante 7 días produjo una supresión significativa del cortisol. ----

12.3 Farmacocinética -----

Se observó farmacocinética linear para el furoato de fluticasona (200 a 800 mcg) y vilanterol (25 a 100 mcg). Con la administración inhalatoria repetida una vez por día, se alcanzó el estado de equilibrio de las concentraciones

plasmáticas de furoato de fluticasona y vilanterol después de 6 días y la acumulación fue de hasta 2,6 veces para el furoato de fluticasona y 2,4 veces para vilanterol en comparación con la dosis única. -----

Absorción -----

Furoato de fluticasona: Los niveles plasmáticos de furoato de fluticasona podrían no predecir el efecto terapéutico. Las concentraciones plasmáticas pico se alcanzan en 0,5 a 1 hora. La biodisponibilidad absoluta de furoato de fluticasona cuando se administra por inhalación fue de 15,2%, principalmente debido a la absorción de la porción inhalada de la dosis administrada al pulmón. La biodisponibilidad oral de la porción de la dosis que se traga es baja (aproximadamente 1,3%) debido al extenso metabolismo de primer paso. La exposición sistémica (AUC) en sujetos con EPOC o asma fue 46% o 7% menor, respectivamente, que la observada en sujetos sanos. -----

Vilanterol: los niveles plasmáticos de vilanterol tal vez no predigan el efecto terapéutico. Las concentraciones plasmáticas pico se alcanzan en 10 minutos después de la inhalación. La biodisponibilidad absoluta de vilanterol cuando se administró por inhalación fue de 27,3%, principalmente debida a la absorción de la porción inhalada de la dosis que alcanzó el pulmón. La biodisponibilidad oral de la porción de la dosis de vilanterol que se traga es baja (<2%) debido al extenso metabolismo de primer paso. La exposición sistémica (AUC) en sujetos con EPOC fue 24% mayor que la observada en sujetos sanos. La exposición sistémica (AUC) en sujetos con asma fue 21% menor que la observada en sujetos sanos. -----

Distribución -----

Furoato de fluticasona: después de la administración intravenosa a sujetos sanos, el volumen de distribución medio en estado de equilibrio fue de 661 l. La unión de furoato de fluticasona a las proteínas plasmáticas humanas fue elevada (99,6%). -----

Vilanterol: después de la administración intravenosa a sujetos sanos, el volumen de distribución medio en estado de equilibrio fue de 165 l. La unión de vilanterol a las proteínas plasmáticas humanas fue de 93,9%. -----

Metabolismo -----

Furoato de fluticasona: el furoato de fluticasona se elimina de la circulación sistémica, principalmente mediante metabolismo hepático a través del CYP3A4 a

metabolitos con actividad de corticosteroides significativamente disminuida. No se observaron evidencias in vivo de la escisión de la fracción furoato que dé lugar a la formación de fluticasona. -----

Vilanterol: el vilanterol se metaboliza principalmente a través del CYP3A4, a una variedad de metabolitos con actividad agonista β_1 y β_2 significativamente disminuida. --

Eliminación -----

Furoato de fluticasona: El furoato de fluticasona y sus metabolitos se eliminan principalmente en las heces y representan aproximadamente el 101% y el 90% de las dosis administradas por vías oral e intravenosa, respectivamente. La excreción urinaria representó el 1% y el 2% de las dosis administradas por vías oral e intravenosa, respectivamente. Después de la administración de dosis inhaladas repetidas, la vida media de la fase de eliminación plasmática en promedio fue de 24 horas. -----

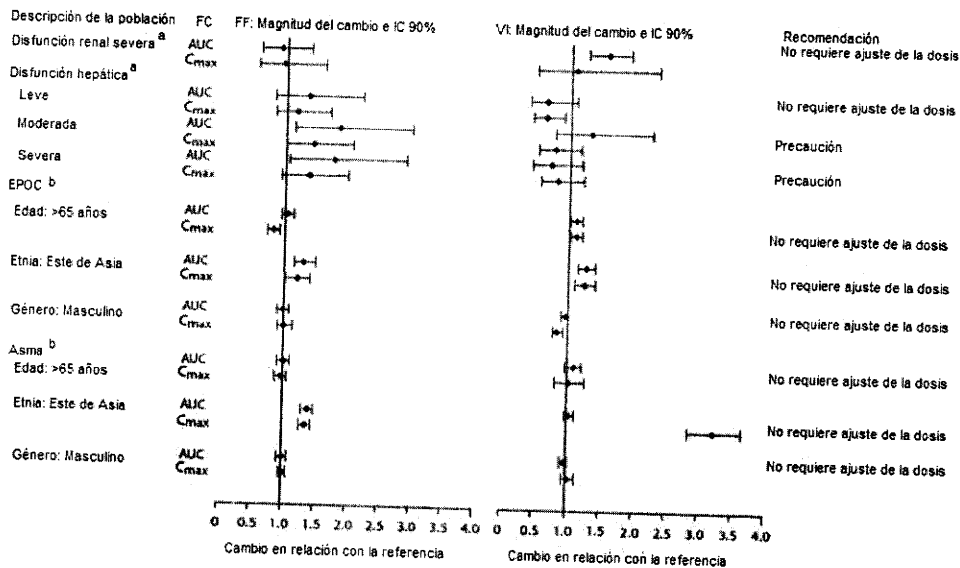
Vilanterol: Después de la administración oral, el vilanterol se eliminó principalmente por metabolismo seguido de excreción de los metabolitos en orina y heces (aproximadamente 70% y 30% de la dosis radiactiva recuperada, respectivamente). La vida media de la fase de eliminación plasmática de vilanterol, como se determina por la administración inhalatoria de múltiples dosis de vilanterol 25 mcg es de 21,3 horas en sujetos con EPOC y 16,0 horas en sujetos con asma. -----

Poblaciones específicas -----

El efecto de las disfunciones hepática y renal y de otros factores intrínsecos sobre la farmacocinética del furoato de fluticasona y vilanterol se muestra en la Figura 1. ----

Figura 1. Impacto de factores intrínsecos sobre la farmacocinética (FC) del furoato de fluticasona (FF) y el vilanterol (VI) después de la administración como combinación de furoato de fluticasona/vilanterol -----

GlaxoSmithKline Argentina S.A.
Claudia A. Scasserra
CO-DIRECTORA TÉCNICA M.P. 18404
APODERADA



^a Disfunción renal severa (CrCl < 30 ml/min) en comparación con sujetos sanos; disfunción hepática leve (Child-Pugh A), moderada (Child-Pugh B) y severa (Child-Pugh C) en comparación con sujetos sanos

^b Para EPOC y asma se realizaron las siguientes comparaciones: edad comparada con ≤ 65 años, género comparado con femenino y etnia comparada con caucásica. --- *Grupos raciales o étnicos:* La exposición sistémica [AUC₍₀₋₂₄₎] a furoato de fluticasona inhalado 200 mcg fue de 27% a 49% mayor en sujetos sanos de ascendencia japonesa, coreana y china en comparación con sujetos caucásicos. Se observaron diferencias similares para sujetos con EPOC o asma (Figura 1). Sin embargo, no hay evidencias que indiquen que esta exposición más elevada a furoato de fluticasona produzca efectos clínicamente relevantes sobre la excreción urinaria de cortisol o sobre la eficacia en estos grupos raciales. -----

No se observaron efectos de la raza sobre la farmacocinética de vilanterol en sujetos con EPOC. En sujetos con asma, se calcula que la C_{max} de vilanterol es mayor (3 veces) y el AUC₍₀₋₂₄₎, comparable para los sujetos de ascendencia asiática en comparación con los sujetos de ascendencia no asiática. Sin embargo, los valores de C_{max} más elevados son similares a los observados en sujetos sanos. -----

Pacientes con disfunción hepática: Furoato de fluticasona: Después de la administración de dosis repetidas de furoato de fluticasona/vilanterol 200 mcg/25 mcg (100 mcg/12,5 mcg en el grupo con disfunción severa) durante 7 días, se observó un aumento de 34%, 83% y 75% en la exposición

sistémica de furoato de fluticasona (AUC) en sujetos con disfunción hepática leve, moderada y severa, respectivamente, en comparación con sujetos sanos (Figura 1). -----

En sujetos con disfunción hepática moderada que reciben furoato de fluticasona/vilanterol 200 mcg/25 mcg, la media del cortisol sérico (0 a 24 horas) se redujo un 34% (IC 90%: 11%, 51%) en comparación con sujetos sanos. En sujetos con disfunción hepática severa que recibieron furoato de fluticasona/vilanterol 100 mcg/12,5 mcg, la media de cortisol sérico (0 a 24 horas) aumentó un 14% (IC 90%: -16%, 55%) en comparación con los sujetos sanos. Los pacientes con enfermedad hepática moderada a severa deben controlarse atentamente. -----

Vilanterol: la disfunción hepática no tuvo efectos sobre la exposición sistémica a vilanterol [C_{max} o $AUC_{(0-24)}$ en el Día 7] después de la administración de dosis repetidas de furoato de fluticasona/vilanterol 200 mcg/25 mcg (100 mcg/12,5 mcg en el grupo de disfunción severa) durante 7 días (Figura 1). -----

No se produjeron efectos clínicamente relevantes adicionales de las combinaciones de furoato de fluticasona/vilanterol sobre la frecuencia cardíaca o el potasio sérico en sujetos con disfunción hepática leve o moderada (combinación con vilanterol 25 mcg) o con disfunción hepática severa (combinación con vilanterol 12,5 mcg) en comparación con sujetos sanos. -----

Pacientes con disfunción renal: La exposición sistémica a furoato de fluticasona no aumentó y la exposición sistémica a vilanterol [$AUC_{(0-24)}$] fue un 56% más elevada en sujetos con disfunción renal severa en comparación con sujetos sanos (Figura 1). No se observaron evidencias de mayores efectos sistémicos relacionados con corticosteroides o de clase de los agonistas beta (evaluados mediante el cortisol sérico, la frecuencia cardíaca y el potasio sérico) en sujetos con disfunción renal severa en comparación con sujetos sanos. -----

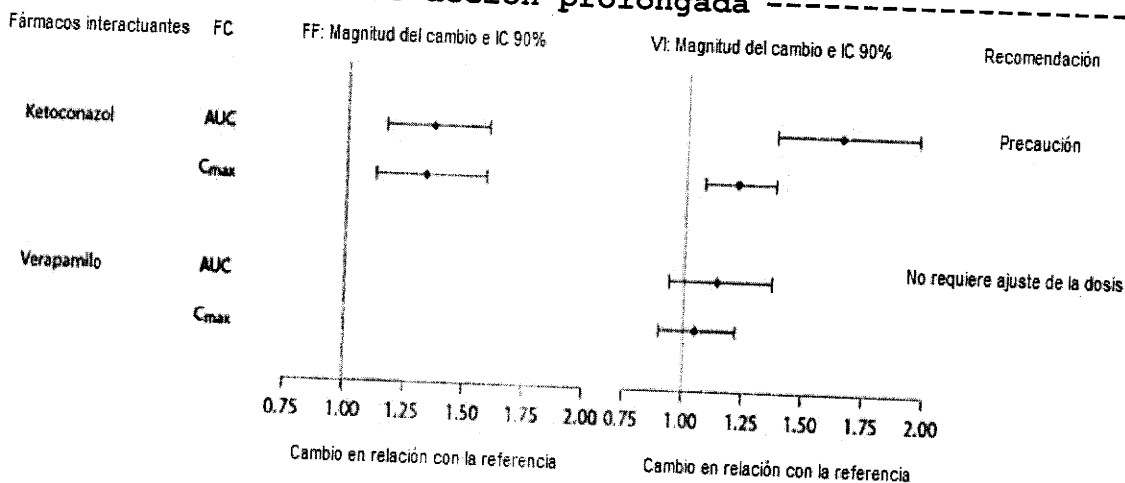
Estudios de interacciones farmacológicas -----

No se observaron diferencias clínicamente relevantes en la farmacocinética o la farmacodinamia del furoato de fluticasona o el vilanterol cuando se administran en combinación en comparación con la administración de estos agentes solos. El potencial del furoato de fluticasona y del vilanterol para inhibir o inducir enzimas metabólicas y

sistemas de transportadores es insignificante en las bajas dosis inhalatorias. -----

Inhibidores del citocromo P450 3A4: Las exposiciones (AUC) a furoato de fluticasona y vilanterol fueron 36% y 65% más elevadas, respectivamente, cuando se administraron en forma concomitante con ketoconazol 400 mg en comparación con placebo (Figura 2). El aumento de la exposición a furoato de fluticasona se asoció con una disminución de 27% en la media de cortisol sérico ponderado (0 a 24 horas). El aumento de la exposición a vilanterol no se asoció con aumento de los efectos sistémicos relacionados con los agonistas beta sobre la frecuencia cardíaca o el potasio sanguíneo. -----

Figura 2. Impacto de fármacos administrados en forma concomitante^a sobre la farmacocinética (FC) de furoato de fluticasona (FF) y vilanterol (VI) después de la administración como combinación de furoato de fluticasona/vilanterol o vilanterol coadministrado con un agente muscarínico de acción prolongada -----



^a En comparación con el grupo placebo. -----

Inhibidores de la glicoproteína P: Tanto el furoato de fluticasona como el vilanterol son sustratos de la glicoproteína P (gp-P). La administración concomitante de dosis repetidas (240 mg una vez por día) de verapamilo (un inhibidor potente de gp-P e inhibidor moderado de CYP3A4) no afectó la C_{max} o el AUC de vilanterol en sujetos sanos (Figura 2). No se realizaron estudios de interacciones farmacológicas con un inhibidor específico de gp-P y furoato de fluticasona. -----

13 TOXICOLOGÍA NO CLÍNICA -----

13.1 Carcinogénesis, mutagénesis, alteración de la fertilidad -----

BREO ELLIPTA -----

No se realizaron estudios de carcinogenicidad, mutagenicidad o alteración de la fertilidad con BREO ELLIPTA; sin embargo, hay disponibles estudios para los componentes individuales, furoato de fluticasona y vilanterol, como se describe a continuación. -----

Furoato de fluticasona -----

El furoato de fluticasona no produjo aumentos relacionados con el tratamiento en la incidencia de tumores en estudios inhalatorios de 2 años en ratas y ratones en dosis inhaladas de hasta 9 y 19 mcg/kg/día, respectivamente (aproximadamente 0,5 veces la DDIMRSH en adultos sobre una base de mcg/m²). -----

El furoato de fluticasona no indujo mutaciones genéticas en bacterias ni daño cromosómico en una prueba de mutación en células de mamífero in vitro en células L5178Y de linfoma de ratón. Tampoco se observaron evidencias de genotoxicidad en la prueba de micronúcleos in vivo en ratas. -----

No se observaron evidencias de alteración de la fertilidad en ratas machos y hembras en dosis inhaladas de furoato de fluticasona de hasta 29 y 91 mcg/kg/día, respectivamente (aproximadamente 3 y 8 veces, respectivamente, la DDIMRSH basada en el AUC) [ver *Uso en Poblaciones específicas (8.1)*]. -----

Vilanterol -----

En un estudio de carcinogenicidad de 2 años en ratones, vilanterol produjo un aumento estadísticamente significativo de los adenomas tubuloestromales ováricos en las hembras a una dosis inhalatoria de 29.500 mcg/kg/día (aproximadamente 8.750 veces la DDIMRSH en adultos basada en el AUC). No se observó aumento de tumores a una dosis inhalatoria de 615 mcg/kg/día (aproximadamente 530 veces la DDIMRSH en adultos basada en el AUC). -----

En un estudio de carcinogenicidad de 2 años en ratas, vilanterol produjo aumentos estadísticamente significativos de leiomiomas mesoováricos en hembras y acortamiento de la latencia de tumores hipofisarios en dosis inhalatorias mayores o iguales a 84.4 mcg/kg/día (mayores o iguales a 45 veces la DDIMRSH basada en el AUC, aproximadamente, en adultos). No se observaron tumores a una dosis inhalatoria de 10,5 mcg/kg/día (aproximadamente 2 veces la DDIMRSH en adultos, basada en el AUC). -----

Estos hallazgos relacionados con tumores en roedores son similares a los informados previamente para otros fármacos

agonistas beta-adrenérgicos. Se desconoce la relevancia de estos hallazgos para el uso humano. -----

Vilanterol produjo resultados negativos en los siguientes estudios de genotoxicidad: la prueba de Ames in vitro, la prueba in vivo de micronúcleos en médula ósea de rata, prueba in vivo de síntesis no programada de ADN (UDS) en ratas y prueba in vitro de células de embrión de hámster sirio (SHE). El vilanterol produjo resultados equívocos en la prueba in vitro en linfoma de ratón. -----

No se observaron evidencias de alteración de la fertilidad en ratas machos y hembras en dosis inhaladas de vilanterol de hasta 31.500 y 37.100 mcg/kg/día, respectivamente (aproximadamente 5.490 veces la DDIMRSH basada en el AUC).

14 ESTUDIOS CLÍNICOS -----

14.1 Enfermedad pulmonar obstructiva crónica -----

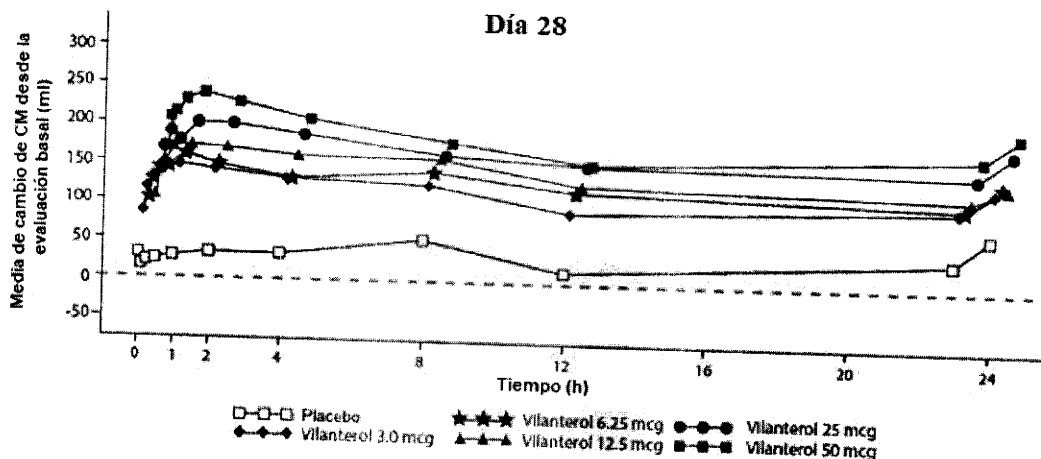
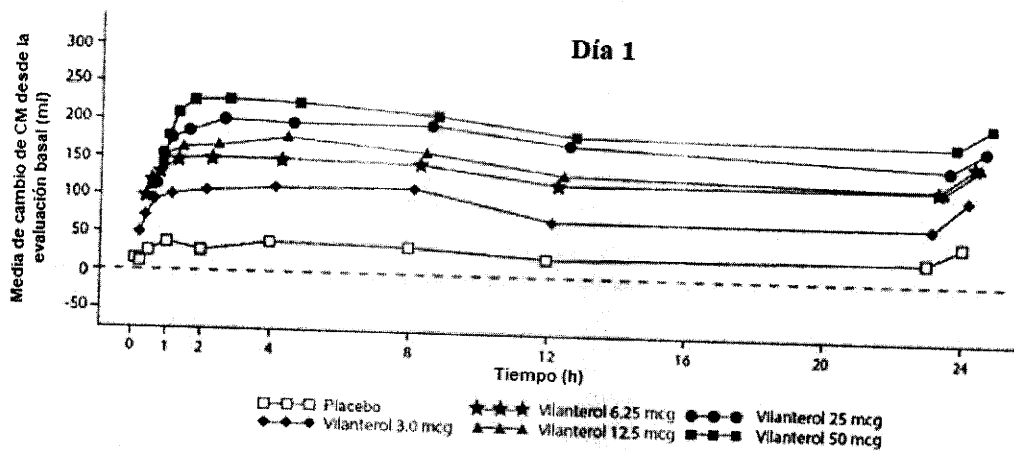
La seguridad y eficacia de BREO ELLIPTA se evaluaron en más de 24.000 sujetos con EPOC. El programa de desarrollo incluyó 4 estudios confirmatorios de 6 y 12 meses de duración, tres estudios con comparador activo, tres estudios de 12 semanas con comparador activo con propionato de fluticasona/salmeterol 250/50 mcg, 1 estudio a largo plazo y estudios de determinación del rango de dosis de menor duración. La eficacia de BREO ELLIPTA se basa principalmente en estudios de rango de dosis y los 4 estudios confirmatorios que se describen a continuación. --

Selección de la dosis para Vilanterol -----

La selección de la dosis para vilanterol en la EPOC fue respaldado por un estudio de 28 días, aleatorizado, doble ciego, controlado con placebo, de grupos paralelos que evaluó 5 dosis de vilanterol (3 a 50 mcg) o placebo administrados por la mañana en 602 sujetos con EPOC. Los resultados demostraron aumentos relacionados con la dosis desde la evaluación basal en el VEF₁ en el Día 1 y en el Día 28 (Figura 3). -----

Figura 3. Media de cambio de cuadrados menores (CM) desde la evaluación basal en el VEF₁ (0-24 h) seriado posterior a la dosis (ml) en los Días 1 y 28 -----

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



Las diferencias en el VEF₁ en el Día 28 con respecto al placebo para las dosis de 3, 6,25, 12,5, 25 y 50 mcg fueron 92 ml (IC 95%: 39, 144), 98 ml (IC 95%: 46, 150), 110 ml (IC 95%: 57, 162), 137 ml (IC 95%: 85, 190) y 165 ml (IC 95%: 112, 217), respectivamente. Estos resultados respaldaron la evaluación de vilanterol 25 mcg una vez por día en los estudios confirmatorios para EPOC. -----

Selección de la dosis para furoato de fluticasona -----

La selección de la dosis de furoato de fluticasona para los estudios de Fase 3 en sujetos con EPOC se basó en estudios de rango de dosis realizados en sujetos con asma; estos estudios se describen en detalle a continuación [ver *Estudios clínicos (14.2)*]. -----

Estudios confirmatorios -----

Los 4 estudios confirmatorios evaluaron la eficacia de BREO ELLIPTA sobre la función pulmonar (Estudios 1 y 2) y las exacerbaciones (Estudios 3 y 4). -----

Función pulmonar: Los Estudios 1 y 2 tuvieron una duración de 24 semanas y fueron aleatorizados, doble ciego, controlados con placebo, diseñados para evaluar la eficacia de BREO ELLIPTA sobre la función pulmonar en

sujetos con EPOC. En el Estudio 1 los sujetos se asignaron aleatoriamente a BREO ELLIPTA 100/25, BREO ELLIPTA 200/25, furoato de fluticasona 100 mcg, vilanterol 25 mcg y placebo. Todos los tratamientos se administraron como 1 inhalación, 1 vez por día. -----

De los 2.254 pacientes, 70% eran varones y 84%, blancos. Tenían una media de edad de 62 años y un antecedente de tabaquismo promedio de 44 paquetes-años y 54% se identificaron como fumadores actuales. En la selección. La media del porcentaje previsto de VEF₁ post-broncodilatador fue de 48% (rango: 14% a 87%), la media de la relación VEF₁ post-broncodilatador/CVF fue 47% (rango 17% a 88%) y la media del porcentaje de reversibilidad fue de 14% (rango: -41% a 152%). -----

Las variables de eficacia co-primarias en ambos estudios fueron la media ponderada de VEF₁ (0 a 4 horas) después de la dosis en el Día 168 y el cambio desde la evaluación basal en el VEF₁ valle en el Día 169 (la media de los valores de VEF₁ obtenidos 23 y 24 horas después de la dosis final en el Día 168). Se analizó la comparación de la media ponderada de la combinación de furoato de fluticasona/vilanterol con fluticasona para evaluar la contribución de vilanterol a BREO ELLIPTA. Se analizó la comparación del VEF₁ valle de la combinación de furoato de fluticasona/vilanterol con vilanterol para evaluar la contribución del furoato de fluticasona a BREO ELLIPTA. --- BREO ELLIPTA 100/25 demostró un mayor incremento en la media ponderada del VEF₁ (0 a 4 horas). En relación con el placebo y 100 mcg de furoato de fluticasona en el Día 168 (Tabla 5). -----

Tabla 5. Media de cambio de cuadrados menores desde la evaluación basal en la media ponderada de VEF₁ (0-4 h) y el VEF₁ valle a los 6 meses -----

Tratamiento	n	Media ponderada de VEF ₁ (0-4 h) ^a (ml)			VEF ₁ valle ^b (ml)	
		Diferencia con respecto a			Diferencia con respecto a	
		Placebo (IC 95%)	Furoato de fluticasona 100 mcg (IC 95%)	Furoato de fluticasona 200 mcg (IC 95%)	Placebo (IC 95%)	Vilanterol 25 mcg (IC 95%)
Estudio 1						
BREO ELLIPTA 100/25	204	214 (161, 266)	168 (116, 220)	-	144 (91, 197)	45 (-8, 97)
BREO ELLIPTA 200/25	205	209 (157, 261)	-	168 (117, 219)	131 (80, 183)	32 (-19, 83)
Estudio 2						
BREO ELLIPTA 100/25	206	173 (123, 224)	120 (70, 170)	-	115 (60, 169)	48 (-6, 102)

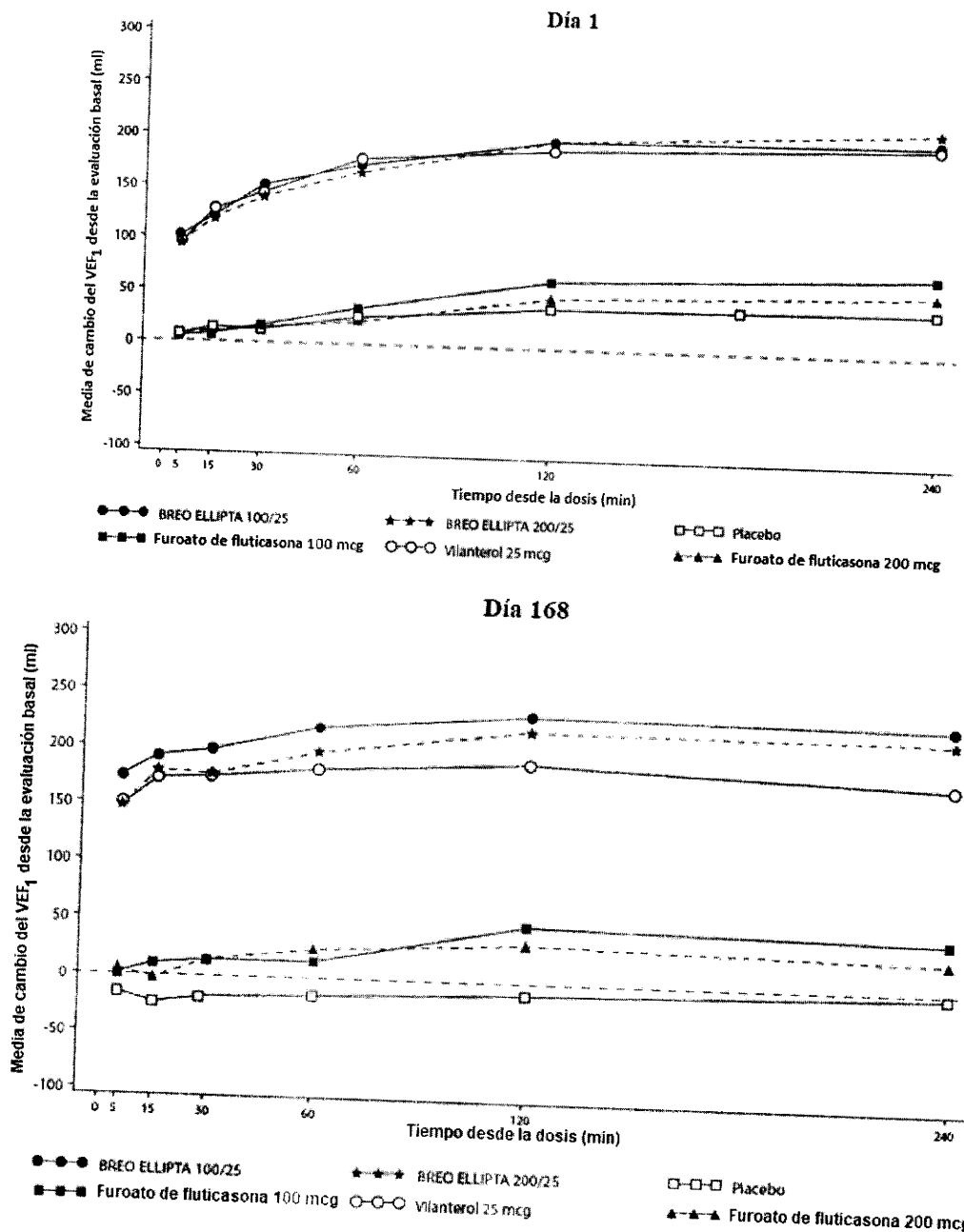
GlaxoSmithKline Argentina S.A.
Claudia A. Scasserra
CO-DIRECTORA TÉCNICA M.P. 18464
APODERADA

57

^a En el Día 168. -----
^b En el Día 169. -----

Se realizaron evaluaciones espirométricas seriadas antes de la dosis y hasta 4 horas después de ella. Los resultados del Estudio 1 en el Día 1 y en el Día 168 se presentan en la Figura 4. Se obtuvieron resultados similares en el Estudio 2 (no se representan). -----

Figura 4. Media de cambio crudo desde la evaluación basal en el VEF₁ (0-4 h) seriado posterior a la dosis (ml) en los Días 1 y 168 -----



La segunda variable co-primaria fue el cambio desde la evaluación basal en el VEF₁ valle después del último día de tratamiento. En el Día 169, en ambos estudios 1 y 2 se

GlaxoSmithKline Argentina S.A. 58
 Claudia A. Scasserra
 CO-DIRECTORA TÉCNICA M.P. 1844
 APODERADA

demonstraron aumentos significativos del VEF₁ valle con todas las concentraciones de la combinación de furoato de fluticasona/vilanterol en comparación con placebo (Tabla 5). La comparación de BREO ELLIPTA 100/25 con vilanterol no alcanzó significación estadística (Tabla 5). -----

Los estudios 1 y 2 evaluaron al VEF₁ como un criterio de valoración secundario. El VEF₁ pico se definió como el VEF₁ máximo posterior a la dosis registrado en las 4 horas posteriores a la administración de la primera dosis del medicamento del estudio en el Día 1 (mediciones registradas a los 5, 15 y 30 minutos y a las 1, 2 y 4 horas). En ambos estudios se observaron diferencias en la media de cambio desde la evaluación basal en el VEF₁ pico para los grupos que recibieron BREO ELLIPTA 100/25 en comparación con placebo (152 y 139 ml, respectivamente). La mediana del tiempo hasta el comienzo, definida como un aumento de 100 ml desde la evaluación basal en el VEF₁, fue de 16 minutos en sujetos que recibieron BREO ELLIPTA 100/25. -----

Exacerbaciones: Los estudios 3 y 4 tuvieron una duración de 52 semanas y fueron estudios aleatorizados, doble ciego, diseñados para evaluar el efecto de BREO ELLIPTA sobre la tasa de exacerbaciones moderadas y severas de EPOC. Todos los sujetos se trataron con propionato de fluticasona/salmeterol 250 mcg/50 mcg dos veces por día durante un período de preinclusión de 4 semanas antes de asignarlos aleatoriamente a 1 de los siguientes grupos de tratamiento: BREO ELLIPTA 100/25, BREO ELLIPTA 200/25, furoato de fluticasona/vilanterol 50 mcg/25 mcg o vilanterol 25 mcg. -----

La variable primaria de eficacia en ambos estudios fue la tasa anual de exacerbaciones moderadas/severas. Se evaluó la comparación de la combinación de furoato de fluticasona/vilanterol con vilanterol para analizar la contribución del furoato de fluticasona a BREO ELLIPTA. En estos dos estudios, las exacerbaciones se definieron como agravamiento de 2 síntomas mayores o más (disnea, volumen del esputo y purulencia del esputo) o agravamiento del síntoma mayor junto con cualquiera de los siguientes síntomas menores: dolor de garganta, resfríos /secreción nasal y/o congestión nasal), fiebre sin otra causa y aumento de la tos o sibilancias durante por lo menos 2 días consecutivos. Las exacerbaciones de la EPOC se consideraron moderadas si habían requerido tratamiento con

corticosteroides sistémicos y/o antibióticos y severas, si habían requerido hospitalización. -----
 Los estudios 3 y 4 incluyeron a 3.255 sujetos, de los cuales 57% eran varones y 85%, caucásicos. Tenían una media de edad de 64 años y un antecedente de tabaquismo promedio de 46 paquetes-años; 44% se identificaron como fumadores actuales. En la selección, la media del porcentaje previsto de VEF₁ post-broncodilatador fue de 45% (rango: 12% a 91%) y la media de la relación VEF₁ post-broncodilatador/CVF fue de 46% (rango: 17% a 81%), indicando que la población de sujetos tenía una alteración obstructiva del flujo aéreo moderada a muy severa. La media del porcentaje de reversibilidad fue de 15% (rango: -65% a 313%). -----
 Los sujetos tratados con BREO ELLIPTA 100/25 tuvieron una tasa anual de exacerbaciones moderadas/severas de EPOC más baja que los tratados con vilanterol en ambos estudios (Tabla 6). -----

Tabla 6. Exacerbaciones moderadas y severas de enfermedad pulmonar obstructiva crónica -----

Tratamiento	n	Pasa anual media (exacerbaciones/año)	Índice vs. Vilanterol	IC 95%
Estudio 3				
BREO ELLIPTA 100/25	403	0,90	0,79	0,64, 0,97
BREO ELLIPTA 200/25	409	0,79	0,69	0,56, 0,85
Furoato de fluticasona/v ilanterol 50 mcg/25 mcg	412	0,92	0,81	0,66, 0,99
Vilanterol 25 mcg	409	1,14	-	-
Estudio 4				
BREO ELLIPTA 100/25	403	0,70	0,66	0,54, 0,81
BREO ELLIPTA 200/25	402	0,90	0,85	0,70, 1,04
Furoato de fluticasona/v ilanterol 50 mcg/25 mcg	408	0,92	0,87	0,72, 1,06
Vilanterol 25 mcg	409	1,05	-	-

Estudios con comparadores -----

Se realizaron tres estudios de 12 semanas, aleatorizados, doble ciego, de doble simulación, con BREO ELLIPTA 100/25 una vez por día en comparación con propionato de fluticasona/salmeterol 250 mcg/50 mcg dos veces por día, para evaluar la eficacia sobre la función pulmonar seriada de BREO ELLIPTA en sujetos con EPOC. -----

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

El criterio de valoración primario de cada estudio fue el cambio desde la evaluación basal en el VEF₁ (0-24 horas) medio ponderado en el Día 84. De los 519 pacientes en el Estudio 5, 64% eran varones y 97%, caucásicos; la media de edad fue de 61 años; el antecedente de tabaquismo promedio fue de 40 paquetes-años y 55% se identificaron como fumadores actuales. En la selección, en el grupo de tratamiento que utilizó BREO ELLIPTA 100/25, la media del porcentaje previsto de VEF₁ post-broncodilatador fue de 48% (rango: 19% a 70%), la media (DE) de la relación VEF₁/CVF fue de 0,51 (0,11) y la media del porcentaje de reversibilidad fue 11% (rango: -12% a 83%). En la selección, en el grupo de tratamiento que utilizó propionato de fluticasona/salmeterol 250 mcg/50 mcg, la media del porcentaje previsto de VEF₁ post-broncodilatador fue de 47% (rango: 14% a 71%), la media (DE) de la relación VEF₁/CVF fue de 0,49 (0,10) y la media del porcentaje de reversibilidad fue 11% (rango: -13% a 50%). -----

De los 511 pacientes en el Estudio 6, 68% eran varones y 94%, caucásicos, la media de edad fue de 62 años, el antecedente de tabaquismo promedio fue de 35 paquetes-años y 52% se identificaron como fumadores actuales. En la selección, el grupo de tratamiento que utilizó BREO ELLIPTA 100/25, la media del porcentaje previsto de VEF₁ post-broncodilatador fue de 48% (rango: 18% a 70%), la media (DE) de la relación VEF₁/CVF fue de 0,51 (0,10) y la media del porcentaje de reversibilidad fue 12% (rango: -56% a 77%). En la selección, en el grupo de tratamiento que utilizó propionato de fluticasona/salmeterol 250 mcg/50 mcg, la media del porcentaje previsto de VEF₁ post-broncodilatador fue de 49% (rango: 15% a 70%), la media (DE) de la relación VEF₁/CVF fue de 0,50 (0,10) y la media del porcentaje de reversibilidad fue 12% (rango: -66% a 72%). -----

De los 828 pacientes en el Estudio 7, 72% eran varones y 98%, caucásicos; la media de edad fue de 61 años; el antecedente de tabaquismo promedio fue de 38 paquetes-años y 60% se identificaron como fumadores actuales. En la selección, en el grupo de tratamiento que utilizó BREO ELLIPTA 100/25, la media del porcentaje previsto de VEF₁ post-broncodilatador fue de 48% (rango: 18% a 70%), la media (DE) de la relación VEF₁/CVF fue de 0,52 (0,10) y la media del porcentaje de reversibilidad fue 12% (rango: -26% a 84%). En la selección, en el grupo de tratamiento que

GlaxoSmithKline Argentina S.A. 61
Claudia A. Scasserra
CO-DIRECTORA TÉCNICA M.P. 18464
APODERADA

utilizó propionato de fluticasona/salmeterol 250 mcg/50 mcg, la media del porcentaje previsto de VEF₁ post-broncodilatador fue de 48% (rango: 16% a 70%), la media (DE) de la relación VEF₁/CVF fue de 0,51 (0,10) y la media del porcentaje de reversibilidad fue 12% (rango: -15% a 67%). -----

En el Estudio 5, la media (EE) de cambio desde la evaluación basal en el VEF₁ (0 a 24 horas) medio ponderado con BREO ELLIPTA 100/25 fue de 174 (15) ml en comparación con 94 (16 ml) con propionato de fluticasona/salmeterol 250 mcg/50 mcg (diferencia entre los tratamientos 80 ml; IC 95%: 37, 124; P <0,001). En los estudios 6 y 7, la media (EE) de cambio desde la evaluación basal en el VEF₁ (0 a 24 horas) medio ponderado con BREO ELLIPTA 100/25 fue de 142 (18) ml y 168(12) ml, respectivamente, en comparación con 114 (18) y 142 (12) ml, respectivamente, para propionato de fluticasona/salmeterol 250 mcg/50 mcg (diferencia entre los tratamientos en el Estudio 6 29 ml; IC 95%: -22, 80; diferencia entre los tratamientos en el Estudio 7 25 ml; IC 95%: -8,59; P = 0,137). -----

Estudio de mortalidad -----

Un estudio aleatorizado, doble ciego, multicéntrico, multinacional evaluó prospectivamente la eficacia de BREO ELLIPTA 100/25 en comparación con placebo sobre la supervivencia. El estudio fue impulsado por eventos y se realizó el seguimiento de los pacientes hasta que se produjo una cantidad suficiente de fallecimientos. En este estudio, 16.568 sujetos de 40 a 80 años recibieron BREO ELLIPTA 100/25 (n = 4.140), furoato de fluticasona 100 mcg (n = 4.157), vilanterol 25 mcg (n = 4.140) o placebo (n = 4.131). Los sujetos fueron tratados hasta por 4 años, con una mediana de la duración del tratamiento de 1,5 años. La mediana de la duración del seguimiento para el criterio de valoración de la supervivencia fue de 1,8 años para todos los grupos de tratamiento. Todos los sujetos tenían EPOC con limitación moderada al flujo de aire ($\geq 50\%$ y $\leq 70\%$ del VEF₁ previsto) y antecedentes o riesgo de enfermedad cardiovascular. El criterio de valoración primario fue la mortalidad por todas las causas. Los criterios de valoración secundarios de la eficacia incluyeron la tasa de declinación del VEF₁, la tasa anual de exacerbaciones moderadas/severas de EPOC y la calidad de vida relacionada con la salud medida por el Cuestionario Respiratorio de St. George para pacientes con EPOC (SGRQ-C). -----

GlaxoSmithKline Argentina S.A.
Claudia A. Scascerra
CO-DIRECTORA TÉCNICA M.P. 18464 62
APODERADA

Supervivencia: La supervivencia con BREO ELLIPTA 100/25 no mejoró significativamente en comparación con el placebo (índice de riesgo 0,88; IC 95%: 0,74, 1,04). La mortalidad por 100 pacientes-años fue de 3,1 para BREO ELLIPTA 100/25, 3,5 para placebo, 3,2 para furoato de fluticasona y 3,4 para vilanterol. -----

Función pulmonar: se calculó una disminución de 8 ml/año durante el tratamiento para BREO ELLIPTA 100/25 en comparación con el placebo en la tasa de declinación de la función pulmonar medida por el VEF₁ (IC 95%: 1, 15).-----

Exacerbaciones: El tratamiento con BREO ELLIPTA 100/25 disminuyó la tasa anual de exacerbaciones moderadas/severas durante el tratamiento un 29% en comparación con el placebo (IC 95%: 22, 35). El tratamiento con BREO ELLIPTA 100/25 redujo la tasa anual de exacerbaciones moderadas/severas un 19% en comparación con el furoato de fluticasona (IC 95%: 12, 26) y un 21% en comparación con el vilanterol (IC 95%: 14, 28). La tasa anual de exacerbaciones moderadas/severas durante el tratamiento fue de 0,25 para BREO ELLIPTA 100/25, 0,35 para el placebo, 0,31 para el furoato de fluticasona y 0,31 para el vilanterol. -----

El tratamiento con BREO ELLIPTA 100/25 redujo la tasa anual de exacerbaciones severas (es decir, que requirieron hospitalización) durante el tratamiento un 27% en comparación con placebo (IC 95%: 13, 39). El tratamiento con BREO ELLIPTA 100/25 redujo la tasa anual de exacerbaciones que requirieron hospitalización durante el tratamiento un 11% en comparación con el furoato de fluticasona (IC 95%: -6, 25) y un 9% en comparación con el vilanterol (IC 95%: -8, 24). -----

Calidad de vida relacionada con la salud: El Cuestionario Respiratorio de St. George (SGRQ) es un instrumento específico para la enfermedad informado por el paciente que mide los síntomas, las actividades y el impacto sobre la vida diaria. En este estudio se utilizó el SGRQ-C, una versión más corta derivada del SGRQ original. Los resultados se transformaron al SGRQ con fines informativos. En un subgrupo de 4.443 sujetos, las tasas de sujetos con respuesta durante el tratamiento al año (definidos como un cambio en el puntaje de 4 o más como umbral) fueron de 49% para BREO ELLIPTA 100/25, 47% para placebo, 48% para furoato de fluticasona y 48% para vilanterol (índice de probabilidades 1,18; IC 95%: 0,97, 1,44 para BREO ELLIPTA 100/25 en comparación con el placebo). -----

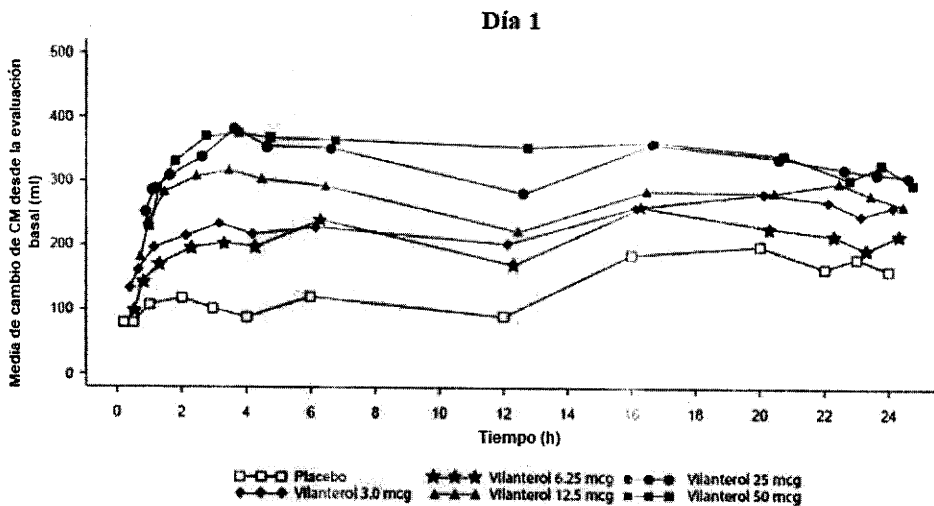
14.2 Asma -----

La seguridad y eficacia de BREO ELLIPTA se evaluaron en 9.969 sujetos con asma. El programa de desarrollo incluyó 4 estudios confirmatorios (2 de 12 semanas de duración, 1 estudio de exacerbaciones de 24 a 76 semanas de duración), un estudio de 24 semanas con comparador activo con propionato de fluticasona/salmeterol 250 mcg/50 mcg y estudios más breves para determinación del rango de dosis. La eficacia de BREO ELLIPTA se basa principalmente en los estudios de determinación del rango de dosis y en los 4 estudios confirmatorios que se describen a continuación. --

Selección de la dosis para vilanterol -----

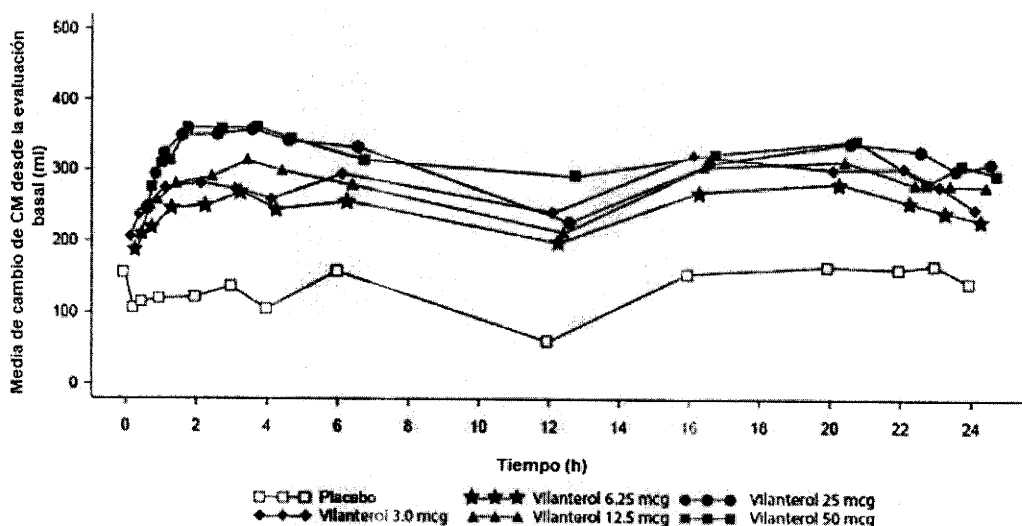
La selección de la dosis para vilanterol en el asma fue respaldada por un estudio de 28 días, aleatorizado, doble ciego, controlado con placebo, de grupos paralelos, que evaluó 5 dosis de vilanterol (3 a 50 mcg) o placebo administrados al atardecer en 607 sujetos con asma. Los resultados demostraron incrementos en el VEF₁ relacionados con la dosis desde la evaluación basal en el Día 1 y en el Día 28 (Figura 5). -----

Figura 5. Media de cambio de cuadrados menores (CM) desde la evaluación basal en el VEF₁ (0-24 h) seriado posterior a la dosis (ml) en los Días 1 y 28 -----



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

Día 28

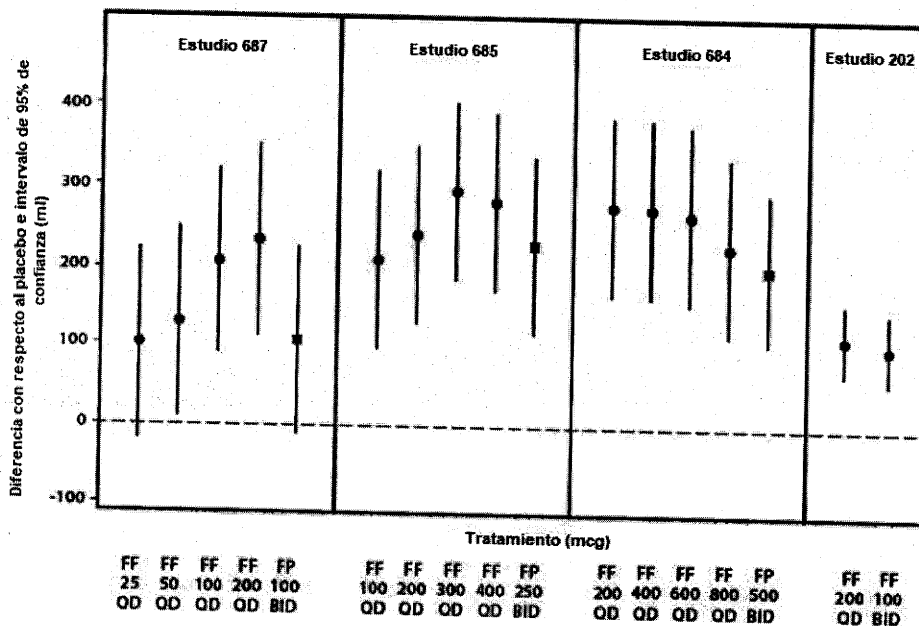


La diferencia en el VEF1 valle en el Día 28 con respecto al placebo para las dosis de 3, 6, 25, 12, 5, 25 y 50 mcg fueron 64 ml (IC 95%: -36, 164), 69 ml (IC 95%: -29, 169), 130 ml (IC 95%: 30, 230), 121 ml (IC 95%: 23, 220) y 162 ml (IC 95%: 62, 261), respectivamente. Estos resultados, así como los de los criterios de valoración secundarios respaldaron la evaluación de vilanterol 25 mcg una vez por día en los estudios confirmatorios para asma. -----

Selección de la dosis para furoato de fluticasona -----

Se evaluaron ocho dosis de furoato de fluticasona, desde 25 hasta 800 mcg una vez por día, en 3 estudios aleatorizados, doble ciego, controlados con placebo, de 8 semanas, en sujetos con asma. Se observó un aumento del VEF₁ valle relacionado con la dosis en la Semana 8 para las dosis de 25 a 200 mcg, sin beneficio adicional constante para dosis mayores de 200 mcg. Para evaluar la frecuencia de la administración, un estudio separado comparó la administración de furoato de fluticasona 200 mcg una vez por día y furoato de fluticasona 100 mcg dos veces por día. Los resultados respaldaron la selección de la frecuencia de dosificación una vez por día (Figura 6). -----

Figura 6. Estudios de rango de dosis y de frecuencia de la dosificación para furoato de fluticasona -----



FF = furoato de fluticasona, FP = propionato de fluticasona; QD = una vez por día, BID = dos veces por día.

Estudios confirmatorios -----

La eficacia de BREO ELLIPTA se evaluó en 4 estudios clínicos aleatorizados, doble ciego, de grupos paralelos en sujetos adolescentes y adultos con asma. Tres (3) estudios estaban diseñados para evaluar la seguridad y eficacia de BREO ELLIPTA administrado una vez por día en sujetos sin control de su enfermedad con sus tratamientos actuales con ICS o combinados de ICS más un LABA (estudios 1, 2 y 3). Se desarrolló un estudio de 24 a 76 semanas de exacerbaciones para demostrar que el tratamiento con BREO ELLIPTA 100/25 disminuía significativamente el riesgo de exacerbaciones asmáticas medidas como el tiempo hasta la primera exacerbación de asma en comparación con furoato de fluticasona 100 mcg (Estudio 5). Este estudio incluyó a sujetos que habían experimentado una exacerbación asmática o más en el año previo al ingreso al estudio. Las características demográficas de estos 4 estudios y del estudio con el comparador (Estudio 6) se presentan en la Tabla 7. Aunque en estos estudios se incluyeron sujetos de 12 a 17 años, el uso de BREO ELLIPTA no ha sido aprobado para este grupo etario [ver Indicaciones (1.2), Reacciones adversas (6.2), Uso en poblaciones específicas (8.4)].

Tabla 7. Características demográficas de los estudios de asma 1, 2, 3, 5 y 6 -----

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

Parámetro	Estudio 1 n = 609	Estudio 2 n = 1.039	Estudio 3 n = 586	Estudio 5 n = 2.019	Estudio 6 n = 806
Media de edad (años) (rango)	40 (12, 84)	46 (12, 82)	46 (12, 76)	42 (12, 82)	43 (12, 80)
Mujeres (%)	58	60	59	67	61
Caucásicos (%)	84	88	84	73	59
Duración del asma (años)	12	18	16	16	21
Nunca fumaron ^a (%)	N/A	84	N/A	86	81
VEF ₁ predosis (l) basal	2,32	1,97	2,15	2,20	2,03
Media de porcentaje de VEF ₁ previsto basal (%)	70	62	67	72	68
% de reversibilidad	29	30	29	24	28
Reversibilidad absoluta (ml)	614	563	571	500	512

N/A = no se recogieron datos. -----

^a Los estudios no incluyeron fumadores actuales; los exfumadores tenían antecedentes de menos de 10 paquetes por año. -----

Los estudios 1, 2 y 3 tuvieron 12 o 24 semanas de duración y evaluaron la eficacia de BREO ELLIPTA sobre la función pulmonar en sujetos con asma. En el Estudio 1, los sujetos fueron asignados aleatoriamente a BREO ELLIPTA 100/25, furoato de fluticasona 100 mcg o placebo. En el Estudio 2 los sujetos fueron asignados aleatoriamente a BREO ELLIPTA 100/25, BREO ELLIPTA 200/25 o furoato de fluticasona 100 mcg. En el Estudio 3, los sujetos fueron asignados aleatoriamente a BREO ELLIPTA 200/25, furoato de fluticasona 200 mcg o propionato de fluticasona 500 mcg. Todas las inhalaciones se administraron una vez por día, con la excepción del furoato de fluticasona, que se administró dos veces por día. Los sujetos que recibían un ICS o un ICS más un LABA (las dosis de los ICS variaron según el estudio y la severidad del asma) ingresaron a un período de preinclusión durante el cual se suspendió el tratamiento con LABA. Los sujetos que informaron síntomas o uso de medicación de rescate agonista beta 2 durante el período de preinclusión continuaron en el estudio. -----

En los estudios 1 y 3, el cambio desde la evaluación basal en la media ponderada de VEF₁ (0 a 24 horas) y el cambio desde la evaluación basal en el VEF₁ valle aproximadamente 24 horas después de la última dosis en el criterio de valoración del estudio (12 y 24 semanas, respectivamente) fueron los criterios de valoración de la eficacia co-primarios. En el estudio 2, el cambio desde la evaluación

basal en la media ponderada de VEF₁ (0 a 24 horas) en la Semana 12 fue el criterio de valoración primario de la eficacia; el cambio desde la evaluación basal en el VEF₁ valle aproximadamente 24 horas después de la última dosis en la Semana 12 fue un criterio de valoración secundario (ver Tabla 8). La media ponderada de VEF₁ (0 a 24 horas) se derivó de mediciones seriadas obtenidas de evaluaciones realizadas dentro de los 30 minutos previos a la dosis y posteriores a ella a los 5, 15 y 30 minutos y 1, 2, 3, 4, 5, 12, 16, 20, 23 y 24 horas después de la dosis final. Otros criterios de valoración secundarios incluyeron el cambio desde la evaluación basal en el porcentaje de períodos de 24 horas sin medicación de rescate y el porcentaje de períodos de 24 horas sin síntomas a lo largo del período de tratamiento. -----

Tabla 8. Cambio desde la evaluación basal en la media ponderada de VEF₁ (0-24 h) (ml) y VEF₁ valle (ml) en el criterio de valoración del estudio (Estudios 1, 2 y 3) ----

Estudio (duración) Tratamiento de base	n	Media ponderada de VEF ₁ (0-24 h) (ml)		
		Diferencia con respecto a		
		Placebo (IC 95%)	Furoato de fluticasona 100 mcg (IC 95%)	Furoato de Fluticasona 200 mcg (IC 95%)
Estudio 1 (12 semanas)				
Dosis bajas a intermedias de ICS o ICS en dosis bajas + LABA				
BREO ELLIPTA 100/25	108	302 (178, 426)	116 (-5, 236)	--
Estudio 2 (12 semanas)				
Dosis intermedias a elevadas de ICS o ICS en dosis intermedias + LABA				
BREO ELLIPTA 100/25	312	--	108 (45, 171)	--
Estudio 3 (24 semanas)				
Dosis elevadas de ICS o ICS en dosis intermedias + LABA				
BREO ELLIPTA 200/25	89	--	--	136 (1, 270)
Estudio (duración) Tratamiento de base	n	VEF ₁ valle (ml)		
		Diferencia con respecto a		
		Placebo (IC 95%)	Furoato de fluticasona 100 mcg (IC 95%)	Furoato de Fluticasona 200 mcg (IC 95%)
Estudio 1 (12 semanas)				
Dosis bajas a intermedias de ICS o ICS en dosis bajas + LABA				
BREO ELLIPTA 100/25	200	172 (87, 258)	36 (-48, 120)	--
Estudio 2 (12 semanas)				
Dosis intermedias a elevadas de ICS o ICS en dosis intermedias + LABA				
BREO ELLIPTA 100/25	334	--	77 (16, 138)	--
Estudio 3 (24 semanas)				
Dosis elevadas de ICS o ICS en dosis intermedias + LABA				
BREO ELLIPTA 200/25	187	--	--	193 (108, 277)

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

68

-97-

ICS = corticosteroide inhalado, LABA = agonista adrenérgico beta 2 de acción prolongada. -----

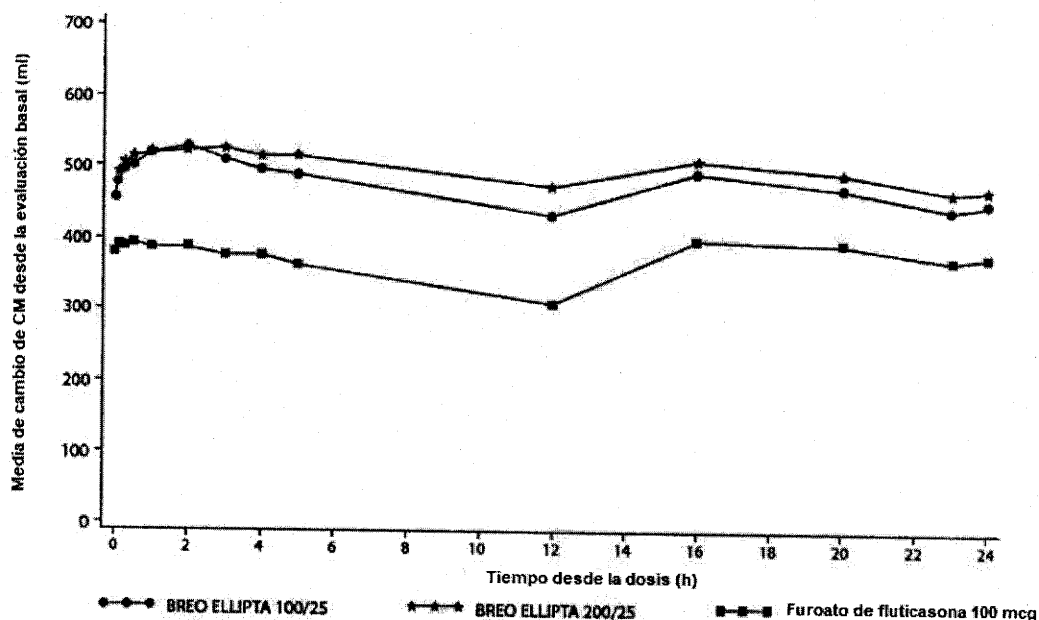
En el Estudio 1, se evaluó la media ponderada del VEF₁ (0 a 24 horas) en un subgrupo de sujetos (n = 309). En la Semana 12, el cambio desde la evaluación basal en la media ponderada del VEF₁ (0 a 24 horas) fue significativamente mayor para BREO ELLIPTA 100/25 que para el placebo (302 ml; IC 95%: 178, 426; P <0,001) (Tabla 8); el cambio desde la evaluación basal en la media ponderada del VEF₁ (0 a 24 horas) para BREO ELLIPTA 100/25 fue numéricamente mayor que para el furoato de fluticasona 100 mcg pero no alcanzó significación estadística (116 ml; IC 95%: -5, 236). En la Semana 12 el cambio desde la evaluación basal en el VEF₁ valle fue significativamente mayor para BREO ELLIPTA 100/25 que para el placebo (172 ml; IC 95% 87, 258, P <0,001) (Tabla 8); el cambio desde la evaluación basal en el VEF₁ valle para BREO ELLIPTA 100/25 fue numéricamente mayor que para el furoato de fluticasona 100 mcg, pero no alcanzó significación estadística (36 ml; IC 95%: -48, 120). -----

En el Estudio 2, el cambio desde la evaluación basal en la media ponderada del VEF₁ (0 a 24 horas) fue significativamente mayor para BREO ELLIPTA 100/25 que para el furoato de fluticasona 100 mcg (108 ml; IC 95%: 45, 171; P<0,001) en la Semana 12 (Tabla 8). En un análisis descriptivo, el cambio desde la evaluación basal en la media ponderada del VEF₁ (0 a 24 horas) para BREO ELLIPTA 200/25 fue numéricamente mayor que para BREO ELLIPTA 100/25 (24 ml; IC 95%: -37, 86) en la Semana 12. El cambio desde la evaluación basal en el VEF₁ valle fue significativamente mayor para BREO ELLIPTA 100/25 que para furoato de fluticasona 100 mcg (77 ml, IC 95%: 16, 138; P = 0,014) en la Semana 12 (Tabla 8). En un análisis descriptivo, el cambio desde la evaluación basal en el VEF₁ valle para BREO ELLIPTA 200/25 fue numéricamente mayor que para BREO ELLIPTA 100/25 (16 ml; IC 95%: -46, 77) en la Semana 12. --

En el Estudio 3, el cambio desde la evaluación basal en la media ponderada del VEF₁ (0 a 24 horas) fue significativamente mayor para BREO ELLIPTA 200/25 que para furoato de fluticasona 200 mcg (136 ml; IC 95%: 1, 270; P = 0,048) en la Semana 24 (Tabla 8). El cambio desde la evaluación basal en el VEF₁ valle fue significativamente mayor para BREO ELLIPTA 200/25 que para furoato de fluticasona 200 mcg (193 ml; IC 95%: 108, 277; P <0,001) en la Semana 24. -----

Se demostró mejoría de la función pulmonar a través de las medias ponderadas de VEF₁ (0 a 14 horas) en el período de 24 horas posteriores a la dosis final de BREO ELLIPTA en los Estudios 2 y 3. Se realizaron mediciones seriadas de VEF₁ dentro de los 30 minutos previos a la dosis y en evaluaciones posteriores a la dosis a los 5, 15 y 30 minutos y 1, 2, 3, 4, 5, 12, 16, 20, 23 y 24 horas después en los Estudios 1, 2 y 3. La Figura 7 es representativa de lo observado en el Estudio 2. -----

Figura 7. Media de cambio de cuadrados menores (CM) desde la evaluación basal en evaluaciones seriadas individuales del VEF₁ (ml) a lo largo de 24 horas después de 12 semanas de tratamiento (Estudio 2) -----



Los sujetos que recibieron BREO ELLIPTA 100/25 (Estudio 2) o BREO ELLIPTA 200/25 (Estudio 3) exhibieron mejorías desde la evaluación basal significativamente mayores en el porcentaje de períodos de 24 horas sin necesidad de utilizar medicación de rescate con agonistas beta 2 y de períodos de 24 horas sin síntomas de asma en comparación con los sujetos que recibieron furoato de fluticasona 100 mcg o furoato de fluticasona 200 mcg, respectivamente. En un análisis descriptivo (Estudio 2), los sujetos que recibieron BREO ELLIPTA 200/25 tuvieron mejorías numéricas con respecto a la evaluación basal en el porcentaje de períodos de 24 horas sin necesidad de utilizar medicación de rescate con agonistas beta 2 y de períodos de 24 horas sin síntomas de asma en comparación con los sujetos que recibieron BREO ELLIPTA 100/25. -----

GlaxoSmithKline Argentina S.A.
 Claudia A. Scarsella
 CO-DIRECTORA TÉCNICA M.P. 18464 70
 APODERADA

El Estudio 5 tuvo una duración de 24 a 76 semanas y fue un estudio de exacerbaciones impulsado por eventos, medidos por el tiempo hasta la primera exacerbación asmática en comparación con furoato de fluticasona 100 mcg en sujetos con asma. Sujetos que recibían ICS en dosis bajas a elevadas (propionato de fluticasona 100 mcg a 500 mcg dos veces por día o equivalente) o ICS en dosis bajas a intermedias más un LABA (propionato de fluticasona/salmeterol 100 mcg/50 mcg a 250 mcg/50 mcg dos veces por día o equivalente) y antecedentes de 1 exacerbación de asma o más que requirió tratamiento con corticosteroides orales/sistémicos o una consulta a un departamento de emergencias u hospitalización para el tratamiento del asma en el año previo a la inclusión en el estudio, ingresaron a un período de preinclusión durante el cual se suspendió el tratamiento con LABA. Los sujetos que informaron síntomas y/o uso de medicación de rescate con un agonista beta 2 durante el período de preinclusión continuaron en el estudio. -----

El criterio de valoración primario fue el tiempo hasta la primera exacerbación de asma. Esta se definió como el deterioro del asma que requirió el uso de un corticosteroide sistémico durante al menos 3 días u hospitalización o consulta a un departamento de emergencias debida al asma que requirió tratamiento con corticosteroides sistémicos. La tasa de exacerbaciones del asma fue un criterio de valoración secundario. El índice de riesgo del Modelo de Cox para el análisis del tiempo hasta la primera exacerbación del asma para BREO ELLIPTA 100/25 en comparación con furoato de fluticasona 100 mcg fue 0,795 (IC 95%: 0,642, 0,985). Esto representa una disminución de 20% en el riesgo de experimentar una exacerbación de asma para sujetos tratados con BREO ELLIPTA 100/25 en comparación con furoato de fluticasona 100 mcg ($P = 0,036$). Se observaron tasas medias anuales de exacerbaciones de asma de 0,14 y 0,19 en sujetos tratados con BREO ELLIPTA 100/25 en comparación con furoato de fluticasona 100 mcg, respectivamente (25% de reducción de la tasa; IC 95%: 5%, 40%). -----

Estudio con comparador -----

El estudio 6 tuvo una duración de 24 semanas y comparó la eficacia de BREO ELLIPTA 100/25 administrado una vez por día con propionato de fluticasona/salmeterol 250 mcg/50 mcg administrado dos veces por día ($N = 806$). Los sujetos

que recibían ICS en dosis intermedias (propionato de fluticasona 250 mcg dos veces por día o equivalente) ingresaron a un período de preinclusión de 4 semanas durante el cual todos los sujetos recibieron propionato de fluticasona 250 mcg dos veces por día. El criterio de valoración primario fue el cambio desde la evaluación basal en la media ponderada del VEF₁ (0 a 24 horas) en la Semana 24. -----

La media de cambio (EE) desde la evaluación basal en la media ponderada del VEF₁ (0 a 24 horas) para BREO ELLIPTA 100/25 fue 341 (18,4) ml en comparación con 377 (18,5) ml para propionato de fluticasona/salmeterol 250 mcg/50 mcg (diferencia entre los tratamientos de -37 ml; IC 95%: -88, 15; P = 0,162). -----

16 PRESENTACIÓN/ ALMACENAMIENTO Y MANIPULACIÓN -----

BREO ELLIPTA se presenta como un inhalador de plástico descartable de color gris claro y celeste que contiene 2 tiras laminadas, cada una con 30 blísteres (o 14 blísteres para el envase institucional). Una tira contiene furoato de fluticasona (100 o 200 mcg por blíster) y la otra contiene vilanterol (25 mcg por blíster). Se utiliza un blíster de cada tira para crear 1 dosis. El inhalador está envasado en una bandeja laminada que lo protege de la humedad con un desecante y una tapa desprendible en los siguientes envases: -----

NDC 0173-0859-10 BREO ELLIPTA 100/25 30 inhalaciones (60 blísteres) -----

NDC 0173-0859-14 BREO ELLIPTA 100/25 14 inhalaciones (28 blísteres), envase institucional -----

NDC 0173-0882-10 BREO ELLIPTA 200/25 30 inhalaciones (60 blísteres) -----

NDC 0173-0882-14 BREO ELLIPTA 200/25 14 inhalaciones (28 blísteres), envase institucional -----

Almacenar a temperatura ambiente entre 68°F y 77°F (20°C y 25°C); se permiten excursiones entre 59°F y 86°F (15°C a 30°C) [Ver Temperatura Ambiente Controlada de la USP].

Almacenar en un lugar seco, alejado del calor directo o de la luz solar. Mantener fuera del alcance de los niños. -----

BREO ELLIPTA debe almacenarse en el interior de la bandeja laminada protectora de la humedad sin abrir y sólo debe retirarse de la bandeja inmediatamente antes del primer uso. Descartar BREO ELLIPTA 6 semanas después de abrir la bandeja laminada o cuando el contador indique "0" (cuando se hayan utilizado todos los blísteres), lo que ocurra en

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

72

primer lugar. El inhalador no es reutilizable. No intente desarmar el inhalador. -----

17 INFORMACIÓN DE ASESORAMIENTO PARA PACIENTES -----

Aconseje al paciente para que lea la etiqueta para pacientes aprobada por la FDA (Información para pacientes e instrucciones para el uso). -----

Eventos serios relacionados con el asma -----

Informar a los pacientes con asma que cuando un LABA se utiliza solo aumenta el riesgo de hospitalizaciones o muertes relacionadas con el asma. Los datos disponibles muestran que cuando se utilizan juntos un ICS y un LABA, como BREO ELLIPTA, no se observa un aumento significativo del riesgo de experimentar estos eventos. -----

No es para síntomas agudos -----

Informar a los pacientes que BREO ELLIPTA no está previsto para aliviar síntomas agudos de EPOC o asma y que no deben utilizarse dosis adicionales para este fin. Aconsejar a los pacientes que traten los síntomas agudos con un agonista beta 2 de acción corta inhalado, como albuterol. Entregar a los pacientes esta clase de medicamentos e instruirlos sobre su uso. -----

Indicar a los pacientes que busquen atención médica de inmediato si experimentan cualquiera de los siguientes: ---

- Disminución de la efectividad de agonistas beta 2 de acción corta inhalados -----
- Necesidad de más inhalaciones que las habituales de agonistas beta 2 de acción corta inhalados -----
- Disminución significativa de la función pulmonar según lo indicado por el médico -----

Indicar a los pacientes que no deben suspender el tratamiento con BREO ELLIPTA sin la guía de un médico/profesional del equipo de salud porque los síntomas pueden reaparecer después de la discontinuación. -----

No utilizar agonistas beta 2 de acción prolongada adicionales -----

Indicar a los pacientes que no utilicen otros LABA para EPOC y asma. -----

Efectos locales -----

Informar a los pacientes que se produjeron infecciones localizadas por *Candida albicans* en la cavidad bucal y la faringe en algunos pacientes. Si se produce candidiasis orofaríngea, tratarla con tratamiento antifúngico local o sistémico (es decir, oral) adecuado mientras se continúa el tratamiento con BREO ELLIPTA, pero en ocasiones es

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

73

necesario interrumpir transitoriamente el tratamiento con BREO ELLIPTA bajo estricta supervisión médica. Aconsejar a los pacientes que se enjuaguen la boca con agua, sin tragarla, después de la inhalación para ayudar a disminuir el riesgo de muguet. -----

Neumonía -----

Los pacientes con EPOC tienen mayor riesgo de neumonía; se les debe indicar que se comuniquen con sus profesionales de la atención de la salud si presentan síntomas de neumonía. -----

Inmunosupresión -----

Advertir a los pacientes que reciben dosis inmunosupresivas de corticosteroides que eviten la exposición a varicela o sarampión y, si se exponen, que consulten a sus médicos de inmediato. Informar a los pacientes sobre el riesgo de agravamiento de tuberculosis o infecciones fúngicas, bacterianas, virales o parasitarias existentes o de herpes simple ocular. -----

Hipercorticismo y supresión suprarrenal -----

Advertir a los pacientes que BREO ELLIPTA puede causar efectos de corticosteroides sistémicos de hipercorticismo y supresión suprarrenal. Además, informar a los pacientes que se produjeron muertes debidas a insuficiencia suprarrenal durante y después de la transferencia de los corticosteroides sistémicos. Los pacientes deben suspender gradualmente los corticosteroides sistémicos si cambian por BREO ELLIPTA. -----

Disminución de la densidad mineral ósea -----

Aconsejar a los pacientes que tienen mayor riesgo de disminución de la DMO que el uso de corticosteroides puede agregar un riesgo adicional. -----

Glaucoma y cataratas -----

Advertir a los pacientes que el uso prolongado de ICS puede aumentar el riesgo de algunos problemas oculares (cataratas o glaucoma). Considerar la realización de exámenes oculares regulares. -----

Riesgos asociados con el tratamiento con agonistas beta ---

Informar a los pacientes sobre los efectos adversos asociados con los agonistas beta 2, como palpitaciones, dolor torácico, aceleración de la frecuencia cardíaca, temblor o nerviosismo. -----

Reacciones de hipersensibilidad, incluyendo anafilaxia ----

Advertir a los pacientes que pueden producirse reacciones de hipersensibilidad (por ejemplo, anafilaxia, angioedema,

erupción, urticaria) después de la administración de BREO ELLIPTA. Indicar a los pacientes que discontinúen BREO ELLIPTA si experimentan estas reacciones. Se informaron reacciones anafilácticas en pacientes con alergia severa a la proteína de la leche después de la inhalación de otros medicamentos en polvo que contienen lactosa; por lo tanto, los pacientes con alergia severa a la proteína de la leche no deben utilizar BREO ELLIPTA. -----

Las marcas registradas son propiedad o tienen licencia del grupo de empresas de GSK. -----

BREO ELLIPTA fue desarrollado en colaboración con Innoviva. -----

INNOVIVA -----



GlaxoSmithKline -----

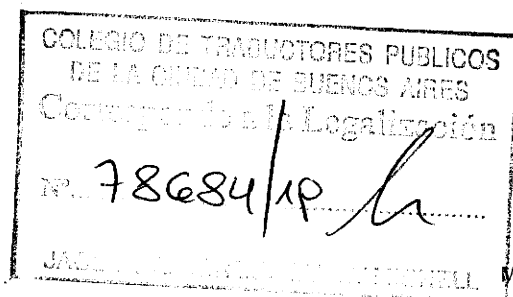
Research Triangle Park, NC 27709 -----

©2019 Grupo de empresas de GSK o su licenciante. -----

BRE: 10PI -----

COPIA CERTIFICADA EN FOJA DE ACTUACIÓN NOTARIAL T020462666

ES TRADUCCIÓN FIEL Y COMPLETA en setenta y cinco (75) carillas al idioma español del documento adjunto redactado en inglés que he tenido a la vista y al que me remito, en la Ciudad Autónoma de Buenos Aires, a los 5 días del mes de noviembre de 2019. -----



MIRIAM F. WACHTEL
TRADUCTORA PÚBLICA
IDIOMA INGLÉS
MAT. Tº IX - Fº 277 CAPITAL FEDERAL
INSCRIP. C.T.P.C.B.A. Nro. 2420

GlaxoSmithKline Argentina S.A.
Claudia A. Scasserra
CO-DIRECTORA TÉCNICA M.P. 1846475
APODERADA



COLEGIO DE TRADUCTORES PÚBLICOS DE LA CIUDAD DE BUENOS AIRES

República Argentina
Ley 20305

LEGALIZACIÓN

Por la presente, el COLEGIO DE TRADUCTORES PÚBLICOS DE LA CIUDAD DE BUENOS AIRES, en virtud de la facultad que le confiere el artículo 10 inc. d) de la ley 20305, certifica únicamente que la firma y el sello que aparecen en la traducción adjunta concuerdan con los correspondientes al/a la Traductor/a Público/a **WACHTEL, MIRIAM FELISA** que obran en los registros de esta institución, en el folio **277** del Tomo **9** en el idioma **INGLÉS**

Legalización número: **78684**

Buenos Aires, 08/11/2019



MARCELO F. SIGALOFF
Gerente Dpto. de Legalizaciones
Colegio de Traductores Públicos
de la Ciudad de Buenos Aires

ESTA LEGALIZACIÓN NO SE CONSIDERARÁ VÁLIDA SIN EL CORRESPONDIENTE
TIMBRADO DE CONTROL EN LA ÚLTIMA HOJA DE LA TRADUCCIÓN ADJUNTA

Control interno: 44525078684

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



By virtue of the authority vested in the COLEGIO DE TRADUCTORES PÚBLICOS DE LA CIUDAD DE BUENOS AIRES (Buenos Aires Sworn Translators Association) by Argentine law No. 20 305 section 10(d), I hereby CERTIFY that the seal and signature affixed on the attached translation are consistent with the seal and signature on file in our records.

The Colegio de Traductores Públicos de la Ciudad de Buenos Aires only certifies that the signature and seal on the translation are genuine; it will not attest to the contents of the document.

THIS CERTIFICATION WILL BE VALID ONLY IF IT BEARS THE PERTINENT CHECK STAMP ON THE LAST PAGE OF THE ATTACHED TRANSLATION.

Vu par le COLEGIO DE TRADUCTORES PÚBLICOS DE LA CIUDAD DE BUENOS AIRES (Ordre des Traducteurs Officiels de la ville de Buenos Aires), en vertu des attributions qui lui ont été accordées par l'article 10, alinéa d) de la Loi n° 20.305, pour la seule légalisation matérielle de la signature et du sceau du Traductor Público (Traducteur Officiel) apposés sur la traduction du document ci-joint, qui sont conformes à ceux déposés aux archives de cette Institution.

LE TIMBRE APPOSÉ SUR LA DERNIÈRE PAGE DE LA TRADUCTION FERA PREUVE DE LA VALIDITÉ DE LA LÉGALISATION.

Il COLEGIO DE TRADUCTORES PÚBLICOS DE LA CIUDAD DE BUENOS AIRES (Ordine dei Traduttori abilitati della Città di Buenos Aires) CERTIFICA ai sensi dell'articolo 10, lettera d) della legge 20.305 che la firma e il timbro apposti sulla qui unita traduzione sono conformi alla firma e al timbro del Traduttore abilitato depositati presso questo Ente. Non certifica il contenuto della traduzione sulla quale la certificazione è apposta.

LA VALIDITÀ DELLA PRESENTE CERTIFICAZIONE È SUBORDINATA ALL'APPOSIZIONE DEL TIMBRO DI CONTROLLO DEL CTPCBA SULL'ULTIMA PAGINA DELL'ALLEGATA TRADUZIONE.

Por meio desta legalização, o COLEGIO DE TRADUCTORES PÚBLICOS DE LA CIUDAD DE BUENOS AIRES (Colégio dos Tradutores Públicos da Cidade de Buenos Aires), no uso de suas atribuições e em conformidade com o artigo 10, alínea "d", da Lei 20.305, somente reconhece a assinatura e o carimbo do Tradutor Público que subscreve a tradução em anexo por semelhança com a assinatura e o carimbo arquivados nos registros desta instituição.

A PRESENTE LEGALIZAÇÃO SÓ TERÁ VALIDADE COM A CORRESPONDENTE CHANCELA MECÂNICA APOSTA NA ÚLTIMA FOLHA DA TRADUÇÃO.

COLEGIO DE TRADUCTORES PÚBLICOS DE LA CIUDAD DE BUENOS AIRES (Kammer der vereidigten Übersetzer der Stadt Buenos Aires). Kraft der Befugnisse, die ihr nach Art. 10 Abs. d) von Gesetz 20.305 zustehen, bescheinigt die Kammer hiermit lediglich die Übereinstimmung der Unterschrift und des Siegelabdruckes auf der beigefügten Übersetzung mit der entsprechenden Unterschrift und dem Siegelabdruck des vereidigten Übersetzers (Traductor Público) in unseren Registern.

DIE VORLIEGENDE ÜBERSETZUNG IST OHNE DEN ENTSPRECHENDEN GEBÜHRENSTEMPEL AUF DEM LETZTEN BLATT DER BEIGEFÜGTEN ÜBERSETZUNG NICHT GÜLTIG.

APOSTILLE

(Convention de La Haye du 5 octobre 1961)

1. Country: *United States of America*
- This public document
2. has been signed by *Andrei Perlloni*
3. acting in the capacity of *Branch Chief, Drug Import Export Compliance Branch*
4. bears the seal/stamp of *U. S. Department of Health and Human Services*

Certified

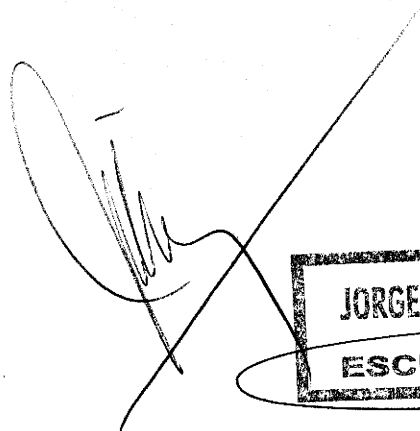
5. at *Washington, D.C.*
6. the *twenty-third of September, 2019*
7. by *Assistant Authentication Officer, United States Department of State*
8. No. *19061772-13*

9. Seal/Stamp:

10. Signature:



Leo J Muldoon



JORGE D. di LELLO
ESCRIBANO

Gilve Smith Kline Argentina S.A.
Claudia A. Scasserra
CO DIRECTORA TÉCNICA M.P. 18464
APODERADA

United States Food and Drug Administration

Center for Drug Evaluation and Research

10903 New Hampshire Ave, Silver Spring, MD 20993, United States of America

CDERExportCertificateProgram@fda.hhs.gov - Telephone (301) 796-4950

Certificate of a Pharmaceutical Product - Approved Drug Product

Certificate Issue Date: September 17, 2019

Certificate Expiration Date: September 16, 2021

Exporting Country: UNITED STATES OF AMERICA

Certificate Number: 7WNJ-HUGG

Importing Country: ARGENTINA

1.	Drug Trade Name, International or National non-proprietary name (as applicable) & dosage form: BREGO ELLIPTA Inhalant
1.1	Active ingredient(s) and amount(s) per unit dose (complete quantitative composition is preferred): vilanterol inhalation powder 25 MCG; fluticasone furate 100 MCG
1.2	Is this product licensed to be placed on the market for use in the exporting country? Yes
1.3	Is this product actually on the market in the exporting country? Yes
2.A.1	Product license number & date of issue: 204275 05/10/2013
2.A.2	Product license holder name & address: GlaxoSmithKline Intellectual Property Ltd, England d.h.a., 980 Great West Road, Brentford, Middlesex TW8 9GS UNITED KINGDOM
2.A.3	Status of Product license holder: Neither
2.A.3.1	Manufacturer name & address: GLAXOSMITHKLINE LLC, 1011 NORTH ARENDELL AVENUE, Zebulon, NC 27597 United States of America
2.A.4	Is a summary basis for approval appended? Yes
2.A.5	Is the attached product information, complete and consonant with the license? Yes
2.A.6	Applicant name & address for certificate (if different from the license holder): GLAXOSMITHKLINE, 1250 S. COLLEGEVILLE RD, UP4-1136, Collegeville, PA 19426 United States of America
2.B.4	Remarks: Packaging Facility: GLAXOSMITHKLINE LLC, 1011 NORTH ARENDELL AVENUE, Zebulon, NC 27597 INTERNATIONAL TRADENAME: RELVAR ELLIPTA
3.	Does the certifying authority arrange for periodic inspection of the manufacturing plant in which the dosage form is produced? Yes
3.1	Periodicity of routine inspections (years): Pursuant to section 510(b)(3) of the Federal Food, Drug & Cosmetic Act, inspections will occur in accordance with a risk-based schedule
3.2	Has the manufacture of this type of dosage form been inspected? Yes
3.3	Do the facilities and operations conform to GMPs as recommended by the WHO? (GMPs including 21 Code of Federal Regulations parts 210, 211, or ICH Q7A). Yes, at time of inspection, site complies with FDA cGMP
3.4	Does the information submitted by the applicant satisfy the certifying authority on all aspects of the manufacture of the product undertaken by another party? Yes

Andrea Perloni

Andrea Perloni, Branch Chief

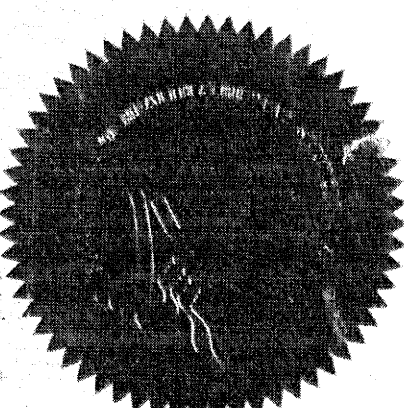
Drug Import Export Compliance Branch

Division of Global Drug Distribution and Policy

Office of Drug Security, Integrity & Response

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


MIRIAM F.
TRADUCTOR
IDIC
MAT. 79 IX - F9
INSCRIP.




D00126982

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

JORGE D. di ZELLO
ESCRIBANO

	Project: CO-0005155	Document: PPC-0003888	Version: 2
	Site Code: 10000000149207	Operator: STN53986	Date/Time Created: 10.Apr.2018 13:10 GMT+1

Version: 1 	
Harmony AMS Artwork Information Panel	
Manufacturing Site Number: 10000000149207	
Manufacturing Site(s): GSK_ZEBULON_UNITED STATES	
Product Market Trade Name: Breo	
Approving Market(s): United States-USA	
Print Process: N/A	
Colour Standard Reference: N/A	
Technical Drawing (Do NOT include version number): JMM045	
Material Spec. (Do NOT include version number): TS-000631	
Material Type: N/A	N/A
Total Colours & Varnishes: 4	
BLACK	288
2905	1505
Total Special Finishes: 0	
Body Text Size: 4.0pt	
Smallest Text Size: 4.0pt	
Leading: 4.0pt	
Horizontal Scale: 87%	
Microtext: N	
Additional Info (1): N/A	
Additional Info (2): N/A	
Additional Info (3): N/A	

AIP_Production_V_ILL - 04_2017 - Harmony - Version 2

If an e-banner DOES NOT appear on the top of this document, THEN this document has NOT been printed from the Harmony system.

IMPORTANT

GSK LOC is responsible to approve the change documentation, artwork brief and final artwork, ensuring that it is accurate, consistent and complete.

GSK SDC is responsible for site technical requirements and pre-press suitability.

GSK Market is responsible to advise SDC when changes required impact the following:

- Formulation
- Tablet embossing
- Storage conditions
- Shelf Life

NOTE TO MARKET

Local approvers must ensure that trade mark and copyright statements included in the brief comply with guidance provided by Legal: Global Trade Marks.

UNITED STATES

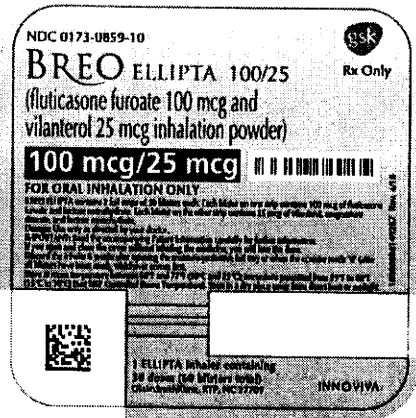
Market Additional Artwork Information Panel

Vendor to supply GS1 Databar with correct Bar Width Reduction:

Scan Data:
01 00301730859105

Encoded Data:
00301730859105

X-dimension:
10mil (.010")



MIRIAM F. WACHTEL
TRADUCTORA PÚBLICA
IDIOMA INGLÉS
MAT. Tº IX - Pº 277 CAP
INSCRIP. C.T.P.C.B.A.

WACHTEL
ORA PÚBLICA
MA INGLÉS
277 CAPITAL FEDERAL
C.T.P.C.B.A. No. 2420

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

CONFIDENTIAL

P.1. Description and Composition of the Drug Product_Fluticasone Furoate/Vilanterol Inhalation Powder

Breo[®] Ellipta[®]

DESCRIPTION AND COMPOSITION OF THE DRUG PRODUCT

1. DESCRIPTION

The drug product is a plastic inhaler with a light grey body, a pale blue mouthpiece cover and a dose counter, packed in a foil tray which contains a desiccant packet. The tray is sealed with a peelable lid. The inhaler contains two strips of either 30 or 14 regularly distributed blisters, each containing a white powder.

The commercial product (30 blister) and sample/institutional pack (14 blister) are available for the treatment of asthma and COPD indications. The strength combination is as follows:

- 100 microgram fluticasone furoate and 25 microgram of vilanterol (as trifenate) per inhalation. This strength combination has been approved and is referred to as Fluticasone Furoate/Vilanterol Inhalation Powder 100/25 microgram.

2. COMPOSITION

The complete statement of the components and quantitative composition of Fluticasone Furoate/Vilanterol Inhalation Powder is given in Table 1.

ATEL
BLICA
ÉS
ITAL FEDERAL
A. Nro. 2420

MIRIAM F. WAC
TRADUCTORA F
IDIOMA ING
MAT. Tº IX - Fº 277 C
INSCRIP. C.T.R.C

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

CONFIDENTIAL

P Description and Composition of the Drug Product Fluticasone Furoate/Vilanterol Inhalation Powder

Table 1 Composition of Fluticasone Furoate/Vilanterol Inhalation Powder 100/25 microgram

Inhalation Powder Strength	100/25 mcg		Reference to Standard
	Component	Quantity (per 12.5 mg blister ¹)	
<u>Fluticasone Furoate Blister Strip</u>			
Fluticasone furoate micronised ²	100 mcg	Active Diluent/Carrier	GlaxoSmithKline ³ JP, Ph. Eur and USP/NF ⁵
Lactose monohydrate	To 12.5 mg		
<u>Vilanterol Blister Strip</u>			
Vilanterol trifenate micronised ²	40 mcg ⁴	Active Stabiliser Diluent/Carrier	GlaxoSmithKline ³ JP, Ph. Eur and USP/NF ⁵ JP, Ph. Eur and USP/NF ⁵
Magnesium stearate	125 mcg		
Lactose monohydrate	To 12.5 mg		

Notes:

mcg= microgram

1. A manufacturing overage of up to 8% of each dry powder blend may be included in the final product.
2. The quantity of each drug may be adjusted to reflect the assigned purity of the input drug substances.
3. Details of the specification(s) of the active ingredient(s) are provided in S.4.1. Specifications.
4. 40 microgram of vilanterol trifenate is equivalent to 25 microgram of vilanterol.
5. Excipients comply with JP, Ph. Eur and USP/NF and additional tests to ensure the quality for inhaled use. Details of the specification are provided in P.4.1 Specification.

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

JORGE D. N. LELLO
 ESCRIBANO

CONFIDENTIAL

P.1. Description and Composition of the Drug Product_Fluticasone Furoate/Vilanterol Inhalation Powder

2.1. Overage

A manufacturing overage of up to 8% of both drug blends may be included in the final product to compensate for drug losses during blister filling.

3. STABILITY SUMMARY AND CONCLUSIONS

A shelf-life of 24 months is applied to the product when stored under the following conditions:

Store at 25°C (77°F); excursions permitted 15 to 30°C (59 to 86°F)
[See USP Controlled Room Temperature]

Following removal of the tray the product may be stored for a maximum period of 6 weeks when stored under the following recommended storage:

Store at 25°C (77°F); excursions permitted 15 to 30°C (59 to 86°F)
[See USP Controlled Room Temperature]

MIRI/
TRAT
MAT. Tº IX
INSCF

CHTEL
ÚBLICA
BLES
APITAL FEDERAL
B.A. N°o. 2420

HIGHLIGHTS OF PRESCRIBING INFORMATION
These highlights do not include all the information needed to use BREGO ELLIPTA safely and effectively. See full prescribing information for BREGO ELLIPTA.

BREGO ELLIPTA (fluticasone furoate and vilanterol inhalation powder), for oral inhalation use
NADA 141-889 Approval 2013

RECENT MAJOR CHANGES
Warnings and Precautions, Glucocorticoids and Catalysts (5.1) 12/18
Warnings and Precautions, Hypersensitivity and Hypokalemia (5.1) 12/18

INDICATIONS AND USAGE
BREGO ELLIPTA is a combination of fluticasone furoate, an inhaled corticosteroid (ICS), and vilanterol, a long-acting beta₂-adrenergic agonist (LABA), indicated for:
• Long-term, once-daily, maintenance treatment of airflow obstruction and reducing exacerbations in patients with chronic obstructive pulmonary disease (COPD).
• Once-daily treatment of asthma in patients aged 18 years and older. (1.2)
In-patient initiation of use. Not indicated for relief of acute bronchospasm. (1.1, 1.2, 5.2)

DOSEAGE AND ADMINISTRATION

For oral inhalation only.
• Maintenance treatment of COPD: 1 inhalation of BREGO ELLIPTA 100/25 once daily. (2.1)
• Asthma: 1 inhalation of BREGO ELLIPTA 100/25 or BREGO ELLIPTA 200/25 once daily. (2.2)

DOSEAGE FORMS AND STRENGTHS

Inhalation powder, inhaler containing 2 foil blister strips of powder formulation for oral inhalation. One strip contains fluticasone furoate 100 or 200 mcg per blister and the other contains vilanterol 25 mcg per blister. (3)

CONTRAINDICATIONS

• Primary treatment of status asthmaticus or acute episodes of COPD or asthma requiring intensive measures. (5.2)
• Severe hypersensitivity to milk proteins or any excipients. (5)

WARNINGS AND PRECAUTIONS

• LABA monotherapy increases the risk of serious asthma-related events. (5.1)
• Do not use in newly deteriorating COPD or asthma. Do not use to treat acute symptoms. (5.2)
• Do not use in combination with an additional LABA containing a LABA because of risk of overdose. (5.3)
• Coughs after an infection of the mouth and pharynx may occur. Monitor patients periodically. Advise the patient to rinse his/her mouth with water without swallowing after inhalation to help reduce the risk. (5.4)
• Increased risk of pneumonia in patients with COPD. Monitor patients for signs and symptoms of pneumonia. (5.5)
• Potential worsening of infection (e.g., existing tuberculosis, fungal, bacterial, viral, or parasitic infections, ocular herpes simplex). Use with caution in patients with these infections. More serious or even fatal course of disease or infection can occur in susceptible patients. (5.6)

FULL PRESCRIBING INFORMATION: CONTENTS

1 INDICATIONS AND USAGE
1.1 Maintenance Treatment of Chronic Obstructive Pulmonary Disease
1.2 Treatment of Asthma
2 DOSAGE AND ADMINISTRATION
2.1 Chronic Obstructive Pulmonary Disease
2.2 Asthma
3 DOSAGE FORMS AND STRENGTHS
4 CONTRAINDICATIONS
5 WARNINGS AND PRECAUTIONS
5.1 Serious Asthma-Related Events - Hospitalizations, Intubations, Death
5.2 Deterioration of Disease and Acute Episodes
5.3 Exclusive Use of BREGO ELLIPTA and Use with Other Long-acting Beta₂-agonists

- Risk of impaired glucose tolerance when transitioning from systemic corticosteroids. Tapir patients slowly from systemic corticosteroids to BREGO ELLIPTA. (5.7)
- Hypokalemia and a small potassium deficit may occur with very high doses or at the regular dosage in susceptible individuals. If such changes occur, discontinue BREGO ELLIPTA therapy. (5.8)
- If paradoxical bronchospasm occurs, discontinue BREGO ELLIPTA and institute alternative therapy. (5.9)
- Use with caution in patients with cardiovascular disorders because of beta₂-adrenergic stimulation. (5.10)
- Avoid for decrease in bone mineral density (osteoporosis) and periodically thereafter. (5.11)
- Glaucoma and cataracts may occur with long-term use of ICS. Consider referral to an ophthalmologist in patients who develop ocular symptoms or use BREGO ELLIPTA long term. (5.12)
- Use with caution in patients with cardiovascular disorders, diabetes mellitus, and thyroid disorders. (5.13)
- Increased blood glucose levels have been reported. Also, be alert to hypokalemia. (5.14)

ADVERSE REACTIONS

• **COPD:** Most common adverse reactions (incidence ≥ 5%) are nasopharyngitis, upper respiratory tract infection, headache, oral candidiasis, back pain, pyrexia, pneumonia, bronchitis, sinusitis, cough, oropharyngeal pain, otitis media, hypertension, influenza, pharyngitis, and dyspnea. (6.1)
• **Asthma:** Most common adverse reactions (incidence ≥ 5%) are nasopharyngitis, oral candidiasis, headache, influenza, upper respiratory tract infection, bronchitis, sinusitis, oropharyngeal pain, dyspnea, and cough. (6.2)

TO REPORT SUSPECTED ADVERSE REACTIONS, CONTACT
GlaxoSmithKline at 1-888-833-1319 or FDA at 1-888-FDA-1088 or www.fda.gov/medwatch.

DRUG INTERACTIONS

• Strong cytochrome P450 2A6 inhibitors (e.g., ketoconazole). Use with caution. May cause systemic corticosteroid and cardiovascular effects. (7.1)
• Monoamine oxidase inhibitors and psychotropic medications. Use with extreme caution. May potentiate effect of vilanterol on a vascular system. (7.2)
• Beta-blockers: Use with caution. May block bronchodilatory effects of beta₂-agonists and produce severe bronchospasm. (7.3)
• Diuretics: Use with caution. Electrocardiographic changes and hypokalemia associated with non-proprietary long-acting beta₂-agonists may worsen with concurrent beta₂-agonists. (7.4)

USE IN SPECIFIC POPULATIONS

• **Hepatic impairment:** Fluticasone furoate systemic exposure may increase in patients with moderate to severe impairment. Monitor for systemic corticosteroid effects. (8.1, 7.3)
• **See 17 FOR PATIENT CONSULTATION INFORMATION AND FDA-APPROVED PATIENT LABELING.**

Revised: 12/18

- 6 **ADVERSE REACTIONS**
6.1 Clinical Trial Experience in Chronic Obstructive Pulmonary Disease
6.2 Clinical Trial Experience in Asthma
6.3 Postmarketing Experience
7 **DRUG INTERACTIONS**
7.1 Inhibitors of Cytochrome P450 2A6
7.2 Monoamine Oxidase Inhibitors and Psychotropic Medications
7.3 Beta-Blockers
7.4 Non-Proprietary Long-acting Beta₂-agonists
8 **USE IN SPECIFIC POPULATIONS**
8.1 Hepatic Impairment
8.2 Lactation
8.3 Pediatric Use
8.4 Geriatric Use
8.5 Hypokalemia
8.6 Hypokalemia
8.7 Breast-feeding

- 9 **OVERDOSE**
9.1 Fluticasone Furoate
9.2 Vilanterol
10 **DESCRIPTION**
11 **CLINICAL PHARMACOLOGY**
11.1 Mechanism of Action
11.2 Pharmacokinetics
11.3 Pharmacodynamics
12 **NONCLINICAL TOXICOLOGY**
12.1 Carcinogenicity, Development, Reproduction and Fertility
12.2 Fertility
13 **HOW SUPPLIED/STORAGE AND HANDLING**
14 **PATIENT CONSULTATION INFORMATION**
15 **Sections of subjects omitted from the full prescribing information are not**

FULL PRESCRIBING INFORMATION

1 INDICATIONS AND USAGE

1.1 Maintenance Treatment of Chronic Obstructive Pulmonary Disease

BREGO ELLIPTA 100/25 is indicated for the long-term, once-daily, maintenance treatment of airflow obstruction in patients with chronic obstructive pulmonary disease (COPD), including chronic bronchitis and/or emphysema. BREGO ELLIPTA 100/25 is also indicated to reduce exacerbations of COPD in patients with a history of exacerbations. BREGO ELLIPTA 100/25 once daily is the only strength indicated for the treatment of COPD.

Important Limitation of Use

BREGO ELLIPTA is NOT indicated for the relief of acute bronchospasm.

1.2 Treatment of Asthma

BREGO ELLIPTA is indicated for the once-daily treatment of asthma in patients aged 18 years and older. BREGO ELLIPTA should be used for patients not adequately controlled on a long-term asthma control medication such as an inhaled corticosteroid (ICS) or whose disease warrants initiation of treatment with both an ICS and long-acting beta₂-adrenergic agonist (LABA).

Important Limitation of Use

BREGO ELLIPTA is NOT indicated for the relief of acute bronchospasm.

2 DOSAGE AND ADMINISTRATION

BREGO ELLIPTA should be administered as 1 inhalation once daily by the orally inhaled route only.

BREGO ELLIPTA should be used at the same time every day. Do not use BREGO ELLIPTA more than 1 time every 24 hours.

After inhalation, the patient should rinse his/her mouth with water without swallowing to help reduce the risk of oropharyngeal candidiasis.

- Primary treatment of status asthmaticus or other acute episodes of COPD or asthma where intensive measures are required [see Warnings and Precautions (5.2)].
- Severe hypersensitivity to milk proteins or demonstrated hypersensitivity to fluticasone furoate, vilanterol, or any of the excipients [see Warnings and Precautions (5.1), Description (11)].

5 WARNINGS AND PRECAUTIONS

5.1 Serious Asthma-Related Events - Hospitalizations, Intubations, Death

Use of LABA as monotherapy (without ICS) for asthma is associated with an increased risk of asthma-related death [see Salmeterol Inhalation Asthma Research Trial (SMART)]. Available data from controlled clinical trials also suggest that use of LABA as monotherapy increases the risk of asthma-related hospitalization in pediatric and adolescent patients. These findings are considered a class effect of LABA monotherapy. When LABA are used in fixed-dose combination with ICS, data from large clinical trials do not show a significant increase in the risk of serious asthma-related events (hospitalizations, intubations, death) compared with ICS alone [see Serious Asthma-Related Events with Inhaled Corticosteroid/Long-acting Beta₂-adrenergic Agonists].

Serious Asthma-Related Events with Inhaled Corticosteroid/Long-acting Beta₂-adrenergic Agonists

Four (4) large, 26-week, randomized, double-blind, active-controlled clinical safety trials were conducted to evaluate the risk of serious asthma-related events when LABA were used in fixed-dose combination with ICS compared with ICS alone in subjects with asthma. Three (3) trials included adult and adolescent subjects aged 12 years and older: 1 trial compared budesonide/formoterol with budesonide, 1 trial compared fluticasone propionate/salmeterol inhalation powder with fluticasone propionate inhalation powder, and 1 trial compared mometasone furoate/formoterol with mometasone furoate. The fourth trial included pediatric subjects aged 4 to 11 years and compared fluticasone propionate/salmeterol inhalation powder with fluticasone propionate inhalation powder. The primary safety endpoint for all 4 trials was serious asthma-related events (hospitalizations, intubations, death). A blinded adjudication committee determined whether events were asthma related.

The 3 adult and adolescent trials were designed to rule out a risk margin of 2.0, and the pediatric trial was designed to rule out a risk margin of 2.7. Each individual trial met its pre-specified objective and demonstrated non-inferiority of ICS/LABA to ICS alone. A meta-analysis of the 3 adult and adolescent trials did not show a significant increase in risk of a serious asthma-related event with ICS/LABA fixed-dose combination compared with ICS alone (Table 1). The 3 trials were not designed to rule out all risk for serious asthma-related events with ICS/LABA compared with ICS.

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

JORGE D. di LELLO
ESCRIBANO

Table 1. Meta-analysis of Serious Asthma-Related Events in Subjects with Asthma Aged 12 Years and Older

	ICS/LABA (n = 17,537) ^a	ICS (n = 17,552) ^a	ICS/LABA vs. ICS Hazard Ratio (95% CI) ^b
Serious asthma-related event ^c	116	105	1.10 (0.85, 1.44)
Asthma-related death	2	0	
Asthma-related intubation (endotracheal)	1	2	
Asthma-related hospitalization (≥24-hour stay)	115	105	

ICS = Inhaled Corticosteroid, LABA = Long-acting Beta₂-adrenergic Agonist.

^a Randomized subjects who had taken at least 1 dose of study drug. Planned treatment used for analysis.

^b Estimated using a Cox proportional hazards model for time to first event with baseline hazards stratified by each of the 3 trials.

^c Number of subjects with event that occurred within 6 months after the first use of study drug or 7 days after the last date of study drug, whichever date was later. Subjects can have one or more events, but only the first event was counted for analysis. A single, blinded, independent adjudication committee determined whether events were asthma related.

The pediatric safety trial included 6,208 pediatric subjects aged 4 to 11 years who received ICS/LABA (fluticasone propionate/salmeterol inhalation powder) or ICS (fluticasone propionate inhalation powder). In this trial, 27/3,107 (0.9%) subjects randomized to ICS/LABA and 21/3,101 (0.7%) subjects randomized to ICS experienced a serious asthma-related event. There were no asthma-related deaths or intubations. ICS/LABA did not show a significantly increased risk of a serious asthma-related event compared with ICS based on the pre-specified risk margin (2.7), with an estimated hazard ratio of time to first event of 1.29 (95% CI: 0.73, 2.27).

Salmeterol Multicenter Asthma Research Trial (SMART)

A 28-week, placebo-controlled, U.S. trial that compared the safety of salmeterol with placebo, each added to usual asthma therapy, showed an increase in asthma-related deaths in subjects receiving salmeterol (13/13,176 in subjects treated with salmeterol versus 3/13,179 in subjects treated with placebo; relative risk: 4.37 [95% CI: 1.25, 15.34]). Use of background ICS was not required in SMART. The increased risk of asthma-related death is considered a class effect of LABA monotherapy.

5.2 Deterioration of Disease and Acute Episodes

BREO ELLIPTA should not be initiated in patients during rapidly deteriorating or potentially life-threatening episodes of COPD or asthma. BREO ELLIPTA has not been studied in subjects

5

6

5.5 Pneumonia

An increase in the incidence of pneumonia has been observed in subjects with COPD receiving BREO ELLIPTA 100/25 in clinical trials. There was also an increased incidence of pneumonias resulting in hospitalization. In some incidences these pneumonia events were fatal. Physicians should remain vigilant for the possible development of pneumonia in patients with COPD as the clinical features of such infections overlap with the symptoms of COPD exacerbations.

In replicate 12-month trials in 3,255 subjects with moderate to severe COPD who had experienced a COPD exacerbation in the previous year, there was a higher incidence of pneumonia reported in subjects receiving fluticasone furate/vilanterol 50 mcg/25 mcg: 6% (48 of 820 subjects); BREO ELLIPTA 100/25: 6% (51 of 806 subjects); or BREO ELLIPTA 200/25: 7% (55 of 811 subjects) than in subjects receiving vilanterol 25 mcg: 3% (27 of 818 subjects). There was no fatal pneumonia in subjects receiving vilanterol or fluticasone furate/vilanterol 50 mcg/25 mcg. There was fatal pneumonia in 1 subject receiving BREO ELLIPTA 100/25 and in 7 subjects receiving BREO ELLIPTA 200/25 (<1% for each treatment group).

In a mortality trial with a median treatment duration of 1.5 years in 16,568 subjects with moderate COPD and cardiovascular disease, the annualized incidence rate of pneumonia was 3.4 per 100 patient-years for BREO ELLIPTA 100/25, 3.2 for placebo, 3.3 for fluticasone furate 100 mcg, and 2.3 for vilanterol 25 mcg. Adjudicated, on-treatment deaths due to pneumonia occurred in 13 subjects receiving BREO ELLIPTA 100/25, 9 subjects receiving placebo, 10 subjects receiving fluticasone furate 100 mcg, and 6 subjects receiving vilanterol 25 mcg (<0.2 per 100 patient-years for each treatment group).

5.6 Immunosuppression

Persons who are using drugs that suppress the immune system are more susceptible to infections than healthy individuals. Chickenpox and measles, for example, can have a more serious or even fatal course in susceptible children or adults using corticosteroids. In such children or adults who have not had these diseases or been properly immunized, particular care should be taken to avoid exposure. How the dose, route, and duration of corticosteroid administration affect the risk of developing a disseminated infection is not known. The contribution of the underlying disease and/or prior corticosteroid treatment to the risk is also not known. If a patient is exposed to chickenpox, prophylaxis with varicella zoster immune globulin (VZIG) may be indicated. If a patient is exposed to measles, prophylaxis with pooled intramuscular immunoglobulin (IG) may be indicated. (See the respective package inserts for complete VZIG and IG prescribing information.) If chickenpox develops, treatment with antiviral agents may be considered.

ICS should be used with caution, if at all, in patients with active or quiescent tuberculosis infections of the respiratory tract; systemic fungal, bacterial, viral, or parasitic infections; or ocular herpes simplex.

with acutely deteriorating COPD or asthma. The initiation of BREO ELLIPTA in this setting is not appropriate.

COPD may deteriorate acutely over a period of hours or chronically over several days or longer. If BREO ELLIPTA 100/25 no longer controls symptoms of bronchoconstriction; the patient's inhaled, short-acting, beta₂-agonist becomes less effective; or the patient needs more short-acting beta₂-agonist than usual, these may be markers of deterioration of disease. In this setting a reevaluation of the patient and the COPD treatment regimen should be undertaken at once. For COPD, increasing the daily dose of BREO ELLIPTA 100/25 is not appropriate in this situation.

Increasing use of inhaled, short-acting beta₂-agonists is a marker of deteriorating asthma. In this situation, the patient requires immediate reevaluation with reassessment of the treatment regimen, giving special consideration to the possible need for replacing the current strength of BREO ELLIPTA with a higher strength, adding additional ICS, or initiating systemic corticosteroids. Patients should not use more than 1 inhalation once daily of BREO ELLIPTA.

BREO ELLIPTA should not be used for the relief of acute symptoms, i.e., as rescue therapy for the treatment of acute episodes of bronchospasm. BREO ELLIPTA has not been studied in the relief of acute symptoms and extra doses should not be used for that purpose. Acute symptoms should be treated with an inhaled, short-acting beta₂-agonist.

When beginning treatment with BREO ELLIPTA, patients who have been taking oral or inhaled, short-acting beta₂-agonists on a regular basis (e.g., 4 times a day) should be instructed to discontinue the regular use of these drugs and to use them only for symptomatic relief of acute respiratory symptoms. When prescribing BREO ELLIPTA, the healthcare provider should also prescribe an inhaled, short-acting beta₂-agonist and instruct the patient on how it should be used.

5.3 Excessive Use of BREO ELLIPTA and Use with Other Long-acting Beta₂-agonists

BREO ELLIPTA should not be used more often than recommended, at higher doses than recommended, or in conjunction with other medicines containing LABA, as an overdose may result. Clinically significant cardiovascular effects and fatalities have been reported in association with excessive use of inhaled sympathomimetic drugs. Patients using BREO ELLIPTA should not use another medicine containing a LABA (e.g., salmeterol, formoterol fumarate, arformoterol tartrate, indacaterol) for any reason.

5.4 Local Effects of Inhaled Corticosteroids

In clinical trials, the development of localized infections of the mouth and pharynx with *Candida albicans* has occurred in subjects treated with BREO ELLIPTA. When such an infection develops, it should be treated with appropriate local or systemic (i.e., oral) antifungal therapy while treatment with BREO ELLIPTA continues, but at times therapy with BREO ELLIPTA may need to be interrupted. Advise the patient to rinse his/her mouth with water without swallowing following inhalation to help reduce the risk of oropharyngeal candidiasis.

5.7 Transferring Patients from Systemic Corticosteroid Therapy

Particular care is needed for patients who have been transferred from systemically active corticosteroids to ICS because deaths due to adrenal insufficiency have occurred in patients with asthma during and after transfer from systemic corticosteroids to less systemically available ICS. After withdrawal from systemic corticosteroids, a number of months are required for recovery of hypothalamic-pituitary-adrenal (HPA) function.

Patients who have been previously maintained on 20 mg or more of prednisone (or its equivalent) may be most susceptible, particularly when their systemic corticosteroids have been almost completely withdrawn. During this period of HPA suppression, patients may exhibit signs and symptoms of adrenal insufficiency when exposed to trauma, surgery, or infection (particularly gastroenteritis) or other conditions associated with severe electrolyte loss. Although BREO ELLIPTA may control COPD or asthma symptoms during these episodes, the recommended doses it supplies less than normal physiological amounts of glucocorticoid systemically and does NOT provide the mineralocorticoid activity that is necessary for coping with these emergencies.

During periods of stress, a severe COPD exacerbation, or a severe asthma attack, patients who have been withdrawn from systemic corticosteroids should be instructed to resume oral corticosteroids (in large doses) immediately and to contact their physicians for further instruction. These patients should also be instructed to carry a warning card indicating that they may need supplementary systemic corticosteroids during periods of stress, a severe COPD exacerbation, or a severe asthma attack.

Patients requiring oral corticosteroids should be weaned slowly from systemic corticosteroid use after transferring to BREO ELLIPTA. Prednisone reduction can be accomplished by reducing the daily prednisone dose by 2.5 mg on a weekly basis during therapy with BREO ELLIPTA. Lung function (FEV₁ or peak expiratory flow), beta-agonist use, and COPD or asthma symptoms should be carefully monitored during withdrawal of oral corticosteroids. In addition, patients should be observed for signs and symptoms of adrenal insufficiency, such as fatigue, lassitude, weakness, nausea and vomiting, and hypotension.

Transfer of patients from systemic corticosteroid therapy to BREO ELLIPTA may unmask allergic conditions previously suppressed by the systemic corticosteroid therapy (e.g., rhinitis, conjunctivitis, eczema, arthritis, eosinophilic conditions).

During withdrawal from oral corticosteroids, some patients may experience symptoms of systemically active corticosteroid withdrawal (e.g., joint and/or muscular pain, lassitude, depression) despite maintenance or even improvement of respiratory function.

5.8 Hypercorticism and Adrenal Suppression

Inhaled fluticasone furate is absorbed into the circulation and can be systemically active. Effects of fluticasone furate on the HPA axis are not observed with the therapeutic doses of

8

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

MIRIAM F. WACHTEL
DIRECTORA PÚBLICA
IDIOMA INGLÉS
- Pº 277 CAPITAL FEDE
HIP. C.T.P.C.B.A. Nro. 242

MIRIAM F. WACHTEL
DIRECTORA PÚBLICA
IDIOMA INGLÉS
- Pº 277 CAPITAL FEDE
HIP. C.T.P.C.B.A. Nro. 242

BREO ELLIPTA. However, exceeding the recommended dosage or coadministration with a strong cytochrome P450 3A4 (CYP3A4) inhibitor may result in HPA dysfunction [see Warnings and Precautions (5.9), Drug Interactions (7.1)].

Because of the possibility of significant systemic absorption of ICS in sensitive patients, patients treated with BREO ELLIPTA should be observed carefully for any evidence of systemic corticosteroid effects. Particular care should be taken in observing patients postoperatively or during periods of stress for evidence of inadequate adrenal response.

It is possible that systemic corticosteroid effects such as hypercorticism and adrenal suppression (including adrenal crisis) may appear in a small number of patients who are sensitive to these effects. If such effects occur, BREO ELLIPTA should be reduced slowly, consistent with accepted procedures for reducing systemic corticosteroids, and other treatments for management of COPD or asthma symptoms should be considered.

5.9 Drug Interactions with Strong Cytochrome P450 3A4 Inhibitors

Caution should be exercised when considering the coadministration of BREO ELLIPTA with ketoconazole and other known strong CYP3A4 inhibitors (e.g., ritonavir, clarithromycin, conivaptan, indinavir, itraconazole, lopinavir, nefazodone, nelfinavir, saquinavir, telithromycin, toleandomycin, voriconazole) because increased systemic corticosteroid and increased cardiovascular adverse effects may occur [see Drug Interactions (7.1), Clinical Pharmacology (12.3)].

5.10 Paradoxical Bronchospasm

As with other inhaled medicines, BREO ELLIPTA can produce paradoxical bronchospasm, which may be life threatening. If paradoxical bronchospasm occurs following dosing with BREO ELLIPTA, it should be treated immediately with an inhaled, short-acting bronchodilator; BREO ELLIPTA should be discontinued immediately, and alternative therapy should be instituted.

5.11 Hypersensitivity Reactions, including Anaphylaxis

Hypersensitivity reactions such as anaphylaxis, angioedema, rash, and urticaria may occur after administration of BREO ELLIPTA. Discontinue BREO ELLIPTA if such reactions occur. There have been reports of anaphylactic reactions in patients with severe milk protein allergy after inhalation of other powder medications containing lactose; therefore, patients with severe milk protein allergy should not use BREO ELLIPTA [see Contraindications (4)].

5.12 Cardiovascular Effects

Vilanterol, like other beta₂-agonists, can produce a clinically significant cardiovascular effect in some patients as measured by increases in pulse rate, systolic or diastolic blood pressure, and also cardiac arrhythmias, such as supraventricular tachycardia and extrasystoles. If such effects occur, BREO ELLIPTA may need to be discontinued. In addition, beta₂-agonists have been reported to produce electrocardiographic changes, such as flattening of the T wave, prolongation

of the QTc interval, and ST segment depression, although the clinical significance of these findings is unknown. Fatalities have been reported in association with excessive use of inhaled sympathomimetic drugs.

In healthy subjects, large doses of inhaled fluticasone furoate/vilanterol (4 times the recommended dose of vilanterol, representing a 12- or 10-fold higher systemic exposure than seen in subjects with COPD or asthma, respectively) have been associated with clinically significant prolongation of the QTc interval, which has the potential for producing ventricular arrhythmias. Therefore, BREO ELLIPTA, like other sympathomimetic amines, should be used with caution in patients with cardiovascular disorders, especially coronary insufficiency, cardiac arrhythmias, and hypertension.

In a mortality trial with a median treatment duration of 1.5 years in 16,568 subjects with moderate COPD and cardiovascular disease, the annualized incidence rate of adjudicated cardiovascular events (composite of myocardial infarction, stroke, unstable angina, transient ischemic attack, or on-treatment death due to cardiovascular events) was 2.5 per 100 patient-years for BREO ELLIPTA 100/25, 2.7 for placebo, 2.4 for fluticasone furoate 100 mcg, and 2.6 for vilanterol 25 mcg. Adjudicated, on-treatment deaths due to cardiovascular events occurred in 82 subjects receiving BREO ELLIPTA 100/25, 86 subjects receiving placebo, 80 subjects receiving fluticasone furoate 100 mcg, and 90 subjects receiving vilanterol 25 mcg (annualized incidence rate ranged from 1.2 to 1.3 per 100 patient-years for the treatment groups).

5.13 Reduction in Bone Mineral Density

Decreases in bone mineral density (BMD) have been observed with long-term administration of products containing ICS. The clinical significance of small changes in BMD with regard to long-term consequences such as fracture is unknown. Patients with major risk factors for decreased bone mineral content, such as prolonged immobilization, family history of osteoporosis, postmenopausal status, tobacco use, advanced age, poor nutrition, or chronic use of drugs that can reduce bone mass (e.g., anticonvulsants, oral corticosteroids) should be monitored and treated with established standards of care. Since patients with COPD often have multiple risk factors for reduced BMD, assessment of BMD is recommended prior to initiating BREO ELLIPTA and periodically thereafter. If significant reductions in BMD are seen and BREO ELLIPTA is still considered medically important for that patient's COPD therapy, use of medicine to treat or prevent osteoporosis should be strongly considered.

In replicate 12-month trials in 3,255 subjects with moderate to severe COPD, bone fractures were reported by 2% of subjects receiving the fluticasone furoate/vilanterol combination (50 mcg/25 mcg: 2% [14 of 820 subjects]; 100 mcg/25 mcg: 2% [19 of 806 subjects]; or 200 mcg/25 mcg: 2% [14 of 811 subjects]) compared with <1% of subjects receiving vilanterol 25 mcg alone (8 of 818 subjects).

Similar findings were seen in a mortality trial with a median treatment duration of 1.5 years in 16,568 subjects with moderate COPD and cardiovascular disease.

5.14 Glaucoma and Cataracts

Glaucoma, increased intraocular pressure, and cataracts have been reported in patients with COPD or asthma following the long-term administration of ICS. Consider referral to an ophthalmologist in patients who develop ocular symptoms or use BREO ELLIPTA long term.

5.15 Coexisting Conditions

BREO ELLIPTA, like all medicines containing sympathomimetic amines, should be used with caution in patients with convulsive disorders or thyrotoxicosis and in those who are unusually responsive to sympathomimetic amines. Doses of the related beta₂-adrenoceptor agonist albuterol, when administered intravenously, have been reported to aggravate preexisting diabetes mellitus and ketoacidosis.

5.16 Hyperglycemia and Hypokalemia

There have been reports of increases in blood glucose levels with BREO ELLIPTA. This should be considered in patients with a history of, or with risk factors for, diabetes mellitus [see Adverse Reactions (6.3)].

Beta₂-adrenergic agonist medicines may produce significant hypokalemia in some patients, possibly through intracellular shunting, which has the potential to produce adverse cardiovascular effects. The decrease in serum potassium is usually transient, not requiring supplementation. In clinical trials evaluating BREO ELLIPTA in subjects with COPD or asthma, there was no evidence of a treatment effect on serum potassium.

5.17 Effect on Growth

Orally inhaled corticosteroids may cause a reduction in growth velocity when administered to children and adolescents. [See Use in Specific Populations (8.4)]

6 ADVERSE REACTIONS

Use of LABA may result in the following:

- Serious asthma-related events – hospitalizations, intubations, death [see Warnings and Precautions (5.1)]
 - Cardiovascular effects [see Warnings and Precautions (5.12)]
- Systemic and local corticosteroid use may result in the following:
- *Candida albicans* infection [see Warnings and Precautions (5.4)]
 - Increased risk of pneumonia in COPD [see Warnings and Precautions (5.5)]
 - Immunosuppression [see Warnings and Precautions (5.6)]
 - Hypercorticism and adrenal suppression [see Warnings and Precautions (5.8)]
 - Reduction in bone mineral density [see Warnings and Precautions (5.13)]

Because clinical trials are conducted under widely varying conditions, adverse reaction rates observed in the clinical trials of a drug cannot be directly compared with rates in the clinical trials of another drug and may not reflect the rates observed in practice.

6.1 Clinical Trials Experience in Chronic Obstructive Pulmonary Disease

The clinical program for BREO ELLIPTA included more than 24,000 subjects with COPD in two 6-month lung function trials, two 12-month exacerbation trials, 1 mortality trial, and 6 other trials of shorter duration. A total of 6,174 subjects with COPD received at least 1 dose of BREO ELLIPTA 100/25, and 1,087 subjects received a higher strength of fluticasone furoate/vilanterol. The safety data described below are based on the confirmatory 6- and 12-month trials. Adverse reactions observed in the other trials were similar to those observed in the confirmatory trials.

6-Month Trials

The incidence of adverse reactions associated with BREO ELLIPTA 100/25 in Table 2 is based on 2 placebo-controlled, 6-month clinical trials (Trials 1 and 2; n = 1,224 and n = 1,030, respectively). Of the 2,254 subjects, 70% were male and 84% were white. They had a mean age of 62 years and an average smoking history of 44 pack years, with 54% identified as current smokers. At screening, the mean postbronchodilator percent predicted FEV₁ was 48% (range: 14% to 87%), the mean postbronchodilator FEV₁/forced vital capacity (FVC) ratio was 47% (range: 17% to 88%), and the mean percent reversibility was 14% (range: -41% to 152%).

Subjects received 1 inhalation once daily of the following: BREO ELLIPTA 100/25, BREO ELLIPTA 200/25, fluticasone furoate/vilanterol 50 mcg/25 mcg, fluticasone furoate 100 mcg, fluticasone furoate 200 mcg, vilanterol 25 mcg, or placebo.

Table 2. Adverse Reactions with BREO ELLIPTA 100/25 with ≥3% Incidence and More Common than Placebo in Subjects with Chronic Obstructive Pulmonary Disease

Adverse Reaction	BREO ELLIPTA 100/25 (n = 410) %	Vilanterol 25 mcg (n = 408) %	Fluticasone Furoate 100 mcg (n = 410) %	Placebo (n = 412) %
Infections and Infestations				
Nasopharyngitis	9	10	8	8
Upper respiratory tract infection	7	5	4	3
Oropharyngeal candidiasis*	5	2	3	
Nervous system disorders				
Headache	7	9	7	5

* Includes oral candidiasis, oropharyngeal candidiasis, and denture stomatitis.

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

JORGE D. di LELLO
ESCRIBANO

12-Month Trials

Long-term safety data are based on two 12-month trials (Trials 3 and 4; n = 1,633 and n = 1,622, respectively). Trials 3 and 4 included 3,255 subjects, of which 57% were male and 85% were white. They had a mean age of 64 years and an average smoking history of 46 pack years, with 44% identified as current smokers. At screening, the mean postbronchodilator percent predicted FEV₁ was 45% (range: 12% to 91%), and the mean postbronchodilator FEV₁/FVC ratio was 46% (range: 17% to 81%), indicating that the subject population had moderate to very severely impaired airflow obstruction. Subjects received 1 inhalation once daily of the following: BREO ELLIPTA 100/25, BREO ELLIPTA 200/25, fluticasone furate/vilanterol 50 mcg/25 mcg, or vilanterol 25 mcg. In addition to the reactions shown in Table 2, adverse reactions occurring in ≥3% of the subjects treated with BREO ELLIPTA 100/25 (n = 806) for 12 months included back pain, pneumonia *see Warnings and Precautions (5.5)*, bronchitis, sinusitis, cough, oropharyngeal pain, arthralgia, influenza, pharyngitis, and pyrexia.

Mortality Trial

Safety data are available from a mortality trial in subjects with moderate COPD (moderate airflow limitation [≥50% and ≤70% predicted FEV₁]) who either had a history of, or were at risk of, cardiovascular disease and were treated for up to 4 years (median treatment duration of 1.5 years). The trial included 16,568 subjects, 4,140 of whom received BREO ELLIPTA 100/25. In addition to the events in COPD trials shown in Table 2, adverse reactions occurring in ≥3% of the subjects treated with BREO ELLIPTA 100/25 and more common than placebo included pneumonia, back pain, hypertension, and influenza.

6.2 Clinical Trials Experience in Asthma

BREO ELLIPTA for the treatment of asthma was studied in 18 double-blind, parallel-group, controlled trials (11 with placebo) of 4 to 76 weeks' duration, which enrolled 9,969 subjects with asthma. BREO ELLIPTA 100/25 was studied in 2,369 subjects and BREO ELLIPTA 200/25 was studied in 956 subjects. While subjects aged 12 to 17 years were included in these trials, BREO ELLIPTA is not approved for use in this age group *see Use in Specific Populations (8.1)*. The safety data described below are based on two 12-week efficacy trials, one 24-week efficacy trial, and 2 long-term trials.

12-Week Trials

Trial 1 was a 12-week trial that evaluated the efficacy of BREO ELLIPTA 100/25 in adult and adolescent subjects with asthma compared with fluticasone furate 100 mcg and placebo. Of the 609 subjects, 58% were female and 84% were white; the mean age was 40 years. The incidence of adverse reactions associated with BREO ELLIPTA 100/25 is shown in Table 3.

Table 3. Adverse Reactions with BREO ELLIPTA 100/25 with ≥2% Incidence and More Common than Placebo in Subjects with Asthma (Trial 1)

Adverse Reaction	BREO ELLIPTA 100/25 (n = 201) %	Fluticasone Furoate 100 mcg (n = 205) %	Placebo (n = 203) %
Infections and infestations			
Nasopharyngitis	10	7	7
Oral candidiasis*	2	2	0
Nervous system disorders			
Headache	5	4	4
Respiratory, thoracic, and mediastinal disorders			
Oropharyngeal pain	2	2	1
Dysphonia	2	1	0

* Includes oral candidiasis and oropharyngeal candidiasis.

Trial 2 was a 12-week trial that evaluated the efficacy of BREO ELLIPTA 100/25, BREO ELLIPTA 200/25, and fluticasone furate 100 mcg in adult and adolescent subjects with asthma. This trial did not have a placebo arm. Of the 1,039 subjects, 60% were female and 88% were white; the mean age was 46 years. The incidence of adverse reactions associated with BREO ELLIPTA 100/25 and BREO ELLIPTA 200/25 is shown in Table 4.

MIRIAM F. W.
TRADUCTOR/
IDIOMA IN
MAT. TO IX - FO 277 C
INSCRIP. C. I. R. C.

RAL
D

ACHTEL
PÚBLICA
GLÉS
CAPITAL FEDERAL
B.A. No. 2420

Table 4. Adverse Reactions with BREO ELLIPTA 100/25 and BREO ELLIPTA 200/25 with ≥2% Incidence in Subjects with Asthma (Trial 2)

Adverse Reaction	BREO ELLIPTA 200/25 (n = 346) %	BREO ELLIPTA 100/25 (n = 346) %	Fluticasone Furoate 100 mcg (n = 347) %
Nervous system disorders			
Headache	8	8	9
Infections and infestations			
Nasopharyngitis	7	6	7
Influenza	3	3	1
Upper respiratory tract infection	2	2	3
Sinusitis	2	1	<1
Bronchitis	2	<1	2
Respiratory, thoracic and mediastinal disorders			
Oropharyngeal pain	2	2	1
Cough	1	2	1

24-Week Trial

Trial 3 was a 24-week trial that evaluated the efficacy of BREO ELLIPTA 200/25 once daily, fluticasone furate 200 mcg once daily, and fluticasone propionate 500 mcg twice daily in adult and adolescent subjects with asthma. Of the 586 subjects, 59% were female and 84% were white; the mean age was 46 years. This trial did not have a placebo arm. In addition to the reactions shown in Tables 3 and 4, adverse reactions occurring in ≥2% of subjects treated with BREO ELLIPTA 200/25 included viral respiratory tract infection, pharyngitis, pyrexia, and arthralgia.

12-Month Trial

Long-term safety data are based on a 12-month trial that evaluated the safety of BREO ELLIPTA 100/25 once daily (n = 201), BREO ELLIPTA 200/25 once daily (n = 202), and fluticasone propionate 500 mcg twice daily (n = 100) in adult and adolescent subjects with asthma (Trial 4). Overall, 63% were female and 67% were white. The mean age was 39 years; adolescents (aged 12 to 17 years) made up 16% of the population. In addition to the reactions shown in Tables 3 and 4, adverse reactions occurring in ≥2% of the subjects treated with BREO ELLIPTA 100/25 or BREO ELLIPTA 200/25 for 12 months included pyrexia, back pain, extrín. %, upper abdominal pain, respiratory tract infection, allergic rhinitis, pharyngitis, rhinitis, arthralgia, supraventricular extrasystoles, ventricular extrasystoles, acute sinusitis, and pneumonia.

Exacerbation Trial

In a 24- to 76-week trial, subjects received BREO ELLIPTA 100/25 (n = 1,009) or fluticasone furate 100 mcg (n = 1,010) (Trial 5). Subjects participating in this trial had a history of 1 or more asthma exacerbations that required treatment with oral/systemic corticosteroids or emergency department visit or in-patient hospitalization for the treatment of asthma in the year prior to trial entry. Overall, 67% were female and 73% were white; the mean age was 42 years (adolescents aged 12 to 17 years made up 14% of the population). While subjects aged 12 to 17 years were included in this trial, BREO ELLIPTA is not approved for use in this age group *see Use in Specific Populations (8.1)*. Asthma-related hospitalizations occurred in 10 subjects (1%) treated with BREO ELLIPTA 100/25 compared with 7 subjects (0.7%) treated with fluticasone furate 100 mcg. Among subjects aged 12 to 17 years, asthma-related hospitalizations occurred in 4 subjects (2.6%) treated with BREO ELLIPTA 100/25 (n = 151) compared with 0 subjects treated with fluticasone furate 100 mcg (n = 130). There were no asthma-related deaths or asthma-related intubations observed in this trial.

6.3 Postmarketing Experience

In addition to adverse reactions reported from clinical trials, the following adverse reactions have been identified during postapproval use of BREO ELLIPTA. Because these reactions are reported voluntarily from a population of uncertain size, it is not always possible to reliably estimate their frequency or establish a causal relationship to drug exposure. These events have been chosen for inclusion due to either their seriousness, frequency of reporting, or causal connection to BREO ELLIPTA or a combination of these factors.

Cardiac Disorders

Palpitations, tachycardia.

Immune System Disorders

Hypersensitivity reactions, including anaphylaxis, angioedema, rash, and urticaria.

Metabolism and Nutrition Disorders

Hyperglycemia.

Musculoskeletal and Connective Tissue Disorders

Muscle spasms.

Nervous System Disorders

Tremor.

Psychiatric Disorders

Nervousness.

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

Respiratory, Thoracic, and Mediastinal Disorders

Paradoxical bronchospasm.

7 DRUG INTERACTIONS**7.1 Inhibitors of Cytochrome P450 3A4**

Fluticasone furoate and vilanterol, the individual components of BREO ELLIPTA, are both substrates of CYP3A4. Concomitant administration of the strong CYP3A4 inhibitor ketoconazole increases the systemic exposure to fluticasone furoate and vilanterol. Caution should be exercised when considering the coadministration of BREO ELLIPTA with ketoconazole and other known strong CYP3A4 inhibitors (e.g., ritonavir, clarithromycin, conivaptan, indinavir, itraconazole, lopinavir, nefazodone, nelfinavir, saquinavir, telithromycin, troloxandomycin, voriconazole) [see *Warnings and Precautions* (5.9), *Clinical Pharmacology* (12.3)].

7.2 Monoamine Oxidase Inhibitors and Tricyclic Antidepressants

Vilanterol, like other beta₂-agonists, should be administered with extreme caution to patients being treated with monoamine oxidase inhibitors, tricyclic antidepressants, or drugs known to prolong the QTc interval or within 2 weeks of discontinuation of such agents, because the effect of adrenergic agonists on the cardiovascular system may be potentiated by these agents. Drugs that are known to prolong the QTc interval have an increased risk of ventricular arrhythmias.

7.3 Beta-adrenergic Receptor Blocking Agents

Beta-blockers not only block the pulmonary effect of beta-agonists, such as vilanterol, a component of BREO ELLIPTA, but may also produce severe bronchospasm in patients with COPD or asthma. Therefore, patients with COPD or asthma should not normally be treated with beta-blockers. However, under certain circumstances, there may be no acceptable alternatives to the use of beta-adrenergic blocking agents for these patients; cardioselective beta-blockers could be considered, although they should be administered with caution.

7.4 Non-Potassium-Sparing Diuretics

The electrocardiographic changes and/or hypokalemia that may result from the administration of non-potassium-sparing diuretics (such as loop or thiazide diuretics) can be acutely worsened by beta-agonists, especially when the recommended dose of the beta-agonist is exceeded. Although the clinical significance of these effects is not known, caution is advised in the readministration of beta-agonists with non-potassium-sparing diuretics.

17

approximately 1 time the MRHDID (on a mcg/m³ basis at maternal inhalation doses up to 27 mcg/kg/day). No evidence of effects on offspring development was observed.

Vilanterol: In 2 separate embryofetal developmental studies, pregnant rats and rabbits received vilanterol during the period of organogenesis at doses up to approximately 13,000 and 1,000 times, respectively, the MRHDID (on a mcg/m³ basis at maternal inhalation doses up to 33,700 mcg/kg/day in rats and on an AUC basis at maternal inhaled doses up to 5,740 mcg/kg/day in rabbits). No evidence of structural abnormalities was observed at any dose in rats or in rabbits up to approximately 160 times the MRHDID (on an AUC basis at maternal doses up to 591 mcg/kg/day). However, fetal skeletal variations were observed in rabbits at approximately 1,000 times the MRHDID (on an AUC basis at maternal inhaled or subcutaneous doses of 5,740 or 300 mcg/kg/day, respectively). The skeletal variations included decreased or absent ossification in cervical vertebral centrum and metacarpals. In a perinatal and postnatal developmental study in rats, dams received vilanterol during late gestation and the lactation periods at doses up to approximately 3,900 times the MRHDID (on a mcg/m³ basis at maternal oral doses up to 10,000 mcg/kg/day). No evidence of effects in offspring development was observed.

8.2 Lactation**Risk Summary**

There is no information available on the presence of fluticasone furoate or vilanterol in human milk, the effects on the breastfed child, or the effects on milk production. Low concentrations of other ICS have been detected in human milk. The developmental and health benefits of breastfeeding should be considered along with the mother's clinical need for BREO ELLIPTA and any potential adverse effects on the breastfed child from fluticasone furoate or vilanterol or from the underlying maternal condition.

8.4 Pediatric Use

BREO ELLIPTA is not indicated for use in children and adolescents. The safety and efficacy in pediatric patients (aged 17 years and younger) have not been established.

In a 24- to 76-week exacerbation trial, subjects received BREO ELLIPTA 100/25 (n = 1,009) or fluticasone furoate 100 mcg (n = 1,010). Subjects had a mean age of 42 years and a history of 1 or more asthma exacerbations that required treatment with oral/systemic corticosteroids or emergency department visit or in-patient hospitalization for the treatment of asthma in the year prior to study entry. [See *Clinical Studies* (14.2).] Adolescents aged 12 to 17 years made up 14% of the study population (n = 281), with a mean exposure of 352 days for subjects in this age group treated with BREO ELLIPTA 100/25 (n = 151) and 355 days for subjects in this age group treated with fluticasone furoate 100 mcg (n = 130). In this age group, 10% of subjects treated with BREO ELLIPTA 100/25 reported an asthma exacerbation compared with 7% for subjects treated with fluticasone furoate 100 mcg. Among the adolescents, asthma-related hospitalizations

19

8 USE IN SPECIFIC POPULATIONS**8.1 Pregnancy****Risk Summary**

There are insufficient data on the use of BREO ELLIPTA, fluticasone furoate, or vilanterol in pregnant women. There are clinical considerations with use of BREO ELLIPTA in pregnant women. [See *Clinical Considerations*.] In an animal reproduction study, fluticasone furoate and vilanterol administered by inhalation alone or in combination to pregnant rats during the period of organogenesis produced no fetal structural abnormalities. The highest fluticasone furoate and vilanterol doses in this study were approximately 5 and 40 times the maximum recommended human daily inhalation doses (MRHDID) of 200 and 25 mcg in adults, respectively. [See *Data*.]

The estimated risk of major birth defects and miscarriage for the indicated populations is unknown. In the U.S. general population, the estimated risk of major birth defects and miscarriage in clinically recognized pregnancies is 2% to 4% and 15% to 20%, respectively.

Clinical Considerations

Disease-Associated Maternal and/or Embryofetal Risk: In women with poorly or moderately controlled asthma, there is an increased risk of several perinatal outcomes such as pre-eclampsia in the mother and prematurity, low birth weight, and small for gestational age in the neonate. Pregnant women should be closely monitored and medication adjusted as necessary to maintain optimal control of asthma.

Labor and Delivery: There are no human studies evaluating the effects of BREO ELLIPTA during labor and delivery. Because of the potential for beta-agonist interference with uterine contractility, use of BREO ELLIPTA during labor should be restricted to those patients in whom the benefits clearly outweigh the risks.

Data

Animal Data: Fluticasone Furoate and Vilanterol: In an embryofetal developmental study, pregnant rats received fluticasone furoate and vilanterol during the period of organogenesis at doses up to approximately 5 and 40 times the MRHDID, respectively, alone or in combination (on a mcg/m³ basis at inhalation doses up to approximately 95 mcg/kg/day). No evidence of structural abnormalities was observed.

Fluticasone Furoate: In 2 separate embryofetal developmental studies, pregnant rats and rabbits received fluticasone furoate during the period of organogenesis at doses up to approximately 4 and 1 times the MRHDID, respectively (on a mcg/m³ basis at maternal inhalation doses up to 91 and 8 mcg/kg/day). No evidence of structural abnormalities in fetuses was observed in either species. In a perinatal and postnatal developmental study in rats, dams received fluticasone furoate during late gestation and lactation periods at doses up to

18

occurred in 4 subjects (2.6%) treated with BREO ELLIPTA 100/25 compared with 0 subjects treated with fluticasone furoate 100 mcg. There were no asthma-related deaths or asthma-related intubations observed in the adolescent age group.

Effects on Growth

Orally inhaled corticosteroids may cause a reduction in growth velocity when administered to children and adolescents. A reduction of growth velocity in children and adolescents may occur as a result of poorly controlled asthma or from use of corticosteroids, including ICS. The effects of long-term treatment of children and adolescents with ICS, including fluticasone furoate, on final adult height are not known.

Controlled clinical trials have shown that ICS may cause a reduction in growth in children. In these trials, the mean reduction in growth velocity was approximately 1 cm/year (range: 0.3 to 1.8 cm/year) and appears to be related to dose and duration of exposure. This effect has been observed in the absence of laboratory evidence of HPA axis suppression, suggesting that growth velocity is a more sensitive indicator of systemic corticosteroid exposure in children than some commonly used tests of HPA axis function. The long-term effects of this reduction in growth velocity associated with orally inhaled corticosteroids, including the impact on final adult height, are unknown. The potential for "catch-up" growth following discontinuation of treatment with orally inhaled corticosteroids has not been adequately studied. The growth of children and adolescents receiving orally inhaled corticosteroids, including BREO ELLIPTA, should be monitored routinely (e.g., via stadiometry). The potential growth effects of prolonged treatment should be weighed against the clinical benefits obtained and the risks associated with alternative therapies. To minimize the systemic effects of orally inhaled corticosteroids, including BREO ELLIPTA, each patient should be titrated to the lowest dose that effectively controls his/her symptoms.

A randomized, double-blind, parallel-group, multicenter, 1-year, placebo-controlled trial evaluated the effect of once-daily treatment with 110 mcg of fluticasone furoate in the nasal spray formulation on growth velocity assessed by stadiometry. The subjects were 474 prepubescent children (girls aged 5 to 7.5 years and boys aged 5 to 8.5 years). Mean growth velocity over the 52-week treatment period was lower in the subjects receiving fluticasone furoate nasal spray (5.19 cm/year) compared with placebo (5.46 cm/year). The mean reduction in growth velocity was 0.27 cm/year (95% CI: 0.06, 0.48) [see *Warnings and Precautions* (5.17)].

8.5 Geriatric Use

Based on available data, no adjustment of the dosage of BREO ELLIPTA in geriatric patients is necessary, but greater sensitivity in some older individuals cannot be ruled out.

Clinical trials of BREO ELLIPTA for COPD included 4,820 subjects aged 65 and older, 1,118 subjects aged 75 and older. Clinical trials of BREO ELLIPTA for asthma included 854 subjects aged 65 years and older. No overall differences in safety or effectiveness were

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

JORGE D. di LELLO
ESCRIBANO

-112-4

observed between these subjects and younger subjects, and other reported clinical experience has not identified differences in responses between the elderly and younger subjects.

8.6 Hepatic Impairment

Fluticasone furoate systemic exposure increased by up to 3-fold in subjects with hepatic impairment compared with healthy subjects. Hepatic impairment had no effect on vilanterol systemic exposure. Use BREO ELLIPTA with caution in patients with moderate or severe hepatic impairment. Monitor patients for corticosteroid-related side effects [see *Clinical Pharmacology* (12.3)].

8.7 Renal Impairment

There were no significant increases in either fluticasone furoate or vilanterol exposure in subjects with severe renal impairment (CrCl <30 mL/min) compared with healthy subjects. No dosage adjustment is required in patients with renal impairment [see *Clinical Pharmacology* (12.3)].

10 OVERDOSAGE

No human overdosage data has been reported for BREO ELLIPTA.

BREO ELLIPTA contains both fluticasone furoate and vilanterol; therefore, the risks associated with overdosage for the individual components described below apply to BREO ELLIPTA. Treatment of overdosage consists of discontinuation of BREO ELLIPTA together with institution of appropriate symptomatic and/or supportive therapy. The judicious use of a cardioselective beta-receptor blocker may be considered, bearing in mind that such medicine can produce bronchospasm. Cardiac monitoring is recommended in cases of overdosage.

10.1 Fluticasone Furoate

Because of low systemic bioavailability (15.2%) and an absence of acute drug-related systemic findings in clinical trials, overdosage of fluticasone furoate is unlikely to require any treatment other than observation. If used at excessive doses for prolonged periods, systemic effects such as hypercorticism may occur [see *Warnings and Precautions* (5.8)].

Single- and repeat-dose trials of fluticasone furoate at doses of 50 to 4,000 mcg have been studied in human subjects. Decreases in mean serum cortisol were observed at dosages of 500 mcg or higher given once daily for 14 days.

10.2 Vilanterol

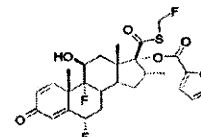
The expected signs and symptoms with overdosage of vilanterol are those of excessive beta-adrenergic stimulation and/or occurrence or exaggeration of any of the signs and symptoms of beta-adrenergic stimulation (e.g., seizures, angina, hypertension or hypotension, tachycardia with rates up to 200 beats/min, arrhythmias, nervousness, headache, tremor, muscle cramps, dry mouth, palpitation, nausea, dizziness, fatigue, malaise, insomnia, hyperglycemia, hypokalemia,

metabolic acidosis). As with all inhaled sympathomimetic medicines, cardiac arrest and even death may be associated with an overdose of vilanterol.

11 DESCRIPTION

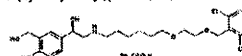
BREO ELLIPTA 100/25 and BREO ELLIPTA 200/25 are inhalation powders for oral inhalation that contain a combination of fluticasone furoate (an ICS) and vilanterol (a LABA).

One active component of BREO ELLIPTA is fluticasone furoate, a synthetic trifluorinated corticosteroid having the chemical name (6 α ,11 β ,16 α ,17 α)-6,9-difluoro-17-[[[fluoro-methyl]thio]carbonyl]-11-hydroxy-16-methyl-3-oxoandrosta-1,4-dien-17-yl-2-furancarboxylate and the following chemical structure:



Fluticasone furoate is a white powder with a molecular weight of 538.6, and the empirical formula is C₃₁H₃₅F₇O₈S. It is practically insoluble in water.

The other active component of BREO ELLIPTA is vilanterol trifenate, a LABA with the chemical name triphenylacetic acid-4-[(1R)-2-[(6-[[2-(2,6-dichlorobenzoyloxy)ethoxy]hexyl)amino]-1-hydroxyethyl]-2-(hydroxymethyl)phenol (1:1)] and the following chemical structure:



Vilanterol trifenate is a white powder with a molecular weight of 774.8, and the empirical formula is C₂₇H₃₁Cl₂N₃O₃•C₂₀H₁₆O₂. It is practically insoluble in water.

BREO ELLIPTA is a light grey and pale blue plastic inhaler containing 2 foil blister strips. Each blister on one strip contains a white powder mix of micronized fluticasone furoate (100 or 200 mcg) and lactose monohydrate (12.4 mg), and each blister on the other strip contains a white powder mix of micronized vilanterol trifenate (40 mcg equivalent to 25 mcg of vilanterol), magnesium stearate (125 mcg), and lactose monohydrate (12.34 mg). The lactose monohydrate contains milk proteins. After the inhaler is activated, the powder within both blisters is exposed and ready for dispersion into the airstream created by the patient inhaling through the mouthpiece.

21

22

Under standardized *in vitro* test conditions, BREO ELLIPTA delivers 92 and 184 mcg of fluticasone furoate and 22 mcg of vilanterol per blister when tested at a flow rate of 60 L/min for 4 seconds.

In adult subjects with obstructive lung disease and severely compromised lung function (COPD with FEV₁/FVC <70% and FEV₁ <30% predicted or FEV₁ <50% predicted plus chronic respiratory failure), mean peak inspiratory flow through the ELLIPTA inhaler was 66.5 L/min (range: 43.5 to 81.0 L/min).

In adult subjects with severe asthma, mean peak inspiratory flow through the ELLIPTA inhaler was 96.6 L/min (range: 72.4 to 124.6 L/min).

The actual amount of drug delivered to the lung will depend on patient factors, such as inspiratory flow profile.

12 CLINICAL PHARMACOLOGY

12.1 Mechanism of Action

BREO ELLIPTA

Since BREO ELLIPTA contains both fluticasone furoate and vilanterol, the mechanisms of action described below for the individual components apply to BREO ELLIPTA. These drugs represent 2 different classes of medications (a synthetic corticosteroid and a LABA) that have different effects on clinical and physiological indices.

Fluticasone Furoate

Fluticasone furoate is a synthetic trifluorinated corticosteroid with anti-inflammatory activity. Fluticasone furoate has been shown *in vitro* to exhibit a binding affinity for the human glucocorticoid receptor that is approximately 29.9 times that of dexamethasone and 1.7 times that of fluticasone propionate. The clinical relevance of these findings is unknown.

The precise mechanism through which fluticasone furoate affects COPD and asthma symptoms is not known. Inflammation is an important component in the pathogenesis of COPD and asthma. Corticosteroids have been shown to have a wide range of actions on multiple cell types (e.g., mast cells, eosinophils, neutrophils, macrophages, lymphocytes) and mediators (e.g., histamine, eicosanoids, leukotrienes, cytokines) involved in inflammation. Specific effects of fluticasone furoate demonstrated *in vitro* and *in vivo* models included activation of the glucocorticoid response element, inhibition of pro-inflammatory transcription factors such as NF κ B, and inhibition of antigen-induced lung eosinophilia in sensitized rats. These anti-inflammatory actions of corticosteroids may contribute to their efficacy.

Vilanterol

Vilanterol is a LABA. *In vitro* tests have shown the functional selectivity of vilanterol was similar to salmeterol. The clinical relevance of this *in vitro* finding is unknown.

23

24

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

ACHTEL
PÚBLICA
INGLES
CAPITAL FEDERAL
B.A. No. 2420

MIRI
TRAI
MAT. T. IX
INSCF

cortisol after 6 weeks of treatment, whereas prednisolone 10 mg given once daily for 7 days resulted in significant cortisol suppression.

12.3 Pharmacokinetics

Linear pharmacokinetics was observed for fluticasone furoate (200 to 800 mcg) and vilanterol (25 to 100 mcg). On repeated once-daily inhalation administration, steady state of fluticasone furoate and vilanterol plasma concentrations was achieved after 6 days, and the accumulation was up to 2.6-fold for fluticasone furoate and 2.4-fold for vilanterol as compared with single dose.

Absorption

Fluticasone Furoate: Fluticasone furoate plasma levels may not predict therapeutic effect. Peak plasma concentrations are reached within 0.5 to 1 hour. Absolute bioavailability of fluticasone furoate when administered by inhalation was 15.2%, primarily due to absorption of the inhaled portion of the dose delivered to the lung. Oral bioavailability from the swallowed portion of the dose is low (approximately 1.3%) due to extensive first-pass metabolism. Systemic exposure (AUC) in subjects with COPD or asthma was 46% or 7% lower, respectively, than observed in healthy subjects.

Vilanterol: Vilanterol plasma levels may not predict therapeutic effect. Peak plasma concentrations are reached within 10 minutes following inhalation. Absolute bioavailability of vilanterol when administered by inhalation was 27.3%, primarily due to absorption of the inhaled portion of the dose delivered to the lung. Oral bioavailability from the swallowed portion of the dose of vilanterol is low (<2%) due to extensive first-pass metabolism. Systemic exposure (AUC) in subjects with COPD was 24% higher than observed in healthy subjects. Systemic exposure (AUC) in subjects with asthma was 21% lower than observed in healthy subjects.

Distribution

Fluticasone Furoate: Following intravenous administration to healthy subjects, the mean volume of distribution at steady state was 661 L. Binding of fluticasone furoate to human plasma proteins was high (99.6%).

Vilanterol: Following intravenous administration to healthy subjects, the mean volume of distribution at steady state was 165 L. Binding of vilanterol to human plasma proteins was 93.9%.

Metabolism

Fluticasone Furoate: Fluticasone furoate is cleared from systemic circulation principally by hepatic metabolism via CYP3A4 to metabolites with significantly reduced corticosteroid activity. There was no in vivo evidence for cleavage of the furoate moiety resulting in the formation of fluticasone.

Vilanterol: Vilanterol is mainly metabolized, principally via CYP3A4, to a range of metabolites with significantly reduced beta1- and beta2-agonist activity.

Elimination

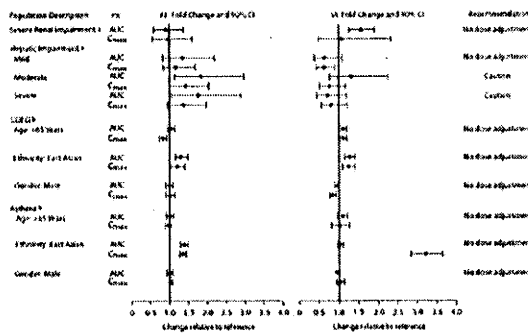
Fluticasone Furoate: Fluticasone furoate and its metabolites are eliminated primarily in the feces, accounting for approximately 101% and 90% of the orally and intravenously administered doses, respectively. Urinary excretion accounted for approximately 1% and 2% of the orally and intravenously administered doses, respectively. Following repeat-dose inhaled administration, the plasma elimination phase half-life averaged 24 hours.

Vilanterol: Following oral administration, vilanterol was eliminated mainly by metabolism followed by excretion of metabolites in urine and feces (approximately 70% and 30% of the recovered radioactive dose, respectively). The plasma elimination half-life of vilanterol, as determined from inhalation administration of multiple doses of vilanterol 25 mcg, is 21.3 hours in subjects with COPD and 16.0 hours in subjects with asthma.

Specific Populations

The effect of renal and hepatic impairment and other intrinsic factors on the pharmacokinetics of fluticasone furoate and vilanterol is shown in Figure 1.

Figure 1. Impact of Intrinsic Factors on the Pharmacokinetics (PK) of Fluticasone Furoate (FF) and Vilanterol (VI) Following Administration as Fluticasone Furoate/Vilanterol Combination



* Severe renal impairment (CrCl <30 mL/min) compared with healthy subjects; mild (Child-Pugh A), moderate (Child-Pugh B), and severe (Child-Pugh C) hepatic impairment compared with healthy subjects.
† For COPD and asthma, the following comparisons were made: age compared with ≥ 65 years, gender compared with female, and ethnicity compared with white.

Racial or Ethnic Groups: Systemic exposure [AUC(0-24)] to inhaled fluticasone furoate 200 mcg was 27% to 49% higher in healthy subjects of Japanese, Korean, and Chinese heritage compared with white subjects. Similar differences were observed for subjects with COPD or asthma (Figure 1). However, there is no evidence that this higher exposure to fluticasone furoate results in clinically relevant effects on urinary cortisol excretion or on efficacy in these racial groups. There was no effect of race on the pharmacokinetics of vilanterol in subjects with COPD. In subjects with asthma, vilanterol Cmax is estimated to be higher (3-fold) and AUC(0-24) comparable for those subjects from an Asian heritage compared with subjects from a non-Asian heritage. However, the higher Cmax values are similar to those seen in healthy subjects.

Patients with Hepatic Impairment: Fluticasone Furoate: Following repeat dosing of fluticasone furoate/vilanterol 200 mcg/25 mcg (100 mcg/12.5 mcg in the severe impairment group) for 7 days, there was an increase of 34%, 83%, and 75% in fluticasone furoate systemic exposure

(AUC) in subjects with mild, moderate, and severe hepatic impairment, respectively, compared with healthy subjects (Figure 1).

In subjects with moderate hepatic impairment receiving fluticasone furoate/vilanterol 200 mcg/25 mcg, mean serum cortisol (0 to 24 hours) was reduced by 34% (90% CI: 11%, 51%) compared with healthy subjects. In subjects with severe hepatic impairment receiving fluticasone furoate/vilanterol 100 mcg/12.5 mcg, mean serum cortisol (0 to 24 hours) was increased by 14% (90% CI: -16%, 55%) compared with healthy subjects. Patients with moderate to severe hepatic disease should be closely monitored.

Vilanterol: Hepatic impairment had no effect on vilanterol systemic exposure [Cmax and AUC(0-24) on Day 7] following repeat-dose administration of fluticasone furoate/vilanterol 200 mcg/25 mcg (100 mcg/12.5 mcg in the severe impairment group) for 7 days (Figure 1).

There were no additional clinically relevant effects of the fluticasone furoate/vilanterol combinations on heart rate or serum potassium in subjects with mild or moderate hepatic impairment (vilanterol 25 mcg combination) or with severe hepatic impairment (vilanterol 12.5 mcg combination) compared with healthy subjects.

Patients with Renal Impairment: Fluticasone furoate systemic exposure was not increased and vilanterol systemic exposure [AUC(0-24)] was 56% higher in subjects with severe renal impairment compared with healthy subjects (Figure 1). There was no evidence of greater corticosteroid or beta-agonist class-related systemic effects (assessed by serum cortisol, heart rate, and serum potassium) in subjects with severe renal impairment compared with healthy subjects.

Drug Interaction Studies

There were no clinically relevant differences in the pharmacokinetics or pharmacodynamics of either fluticasone furoate or vilanterol when administered in combination compared with administration alone. The potential for fluticasone furoate and vilanterol to inhibit or induce metabolic enzymes and transporter systems is negligible at low inhalation doses.

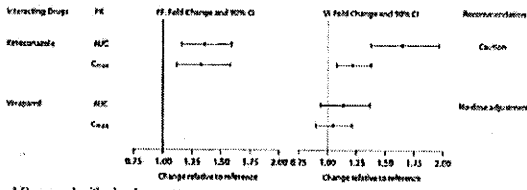
Inhibitors of Cytochrome P450 3A4: The exposure (AUC) of fluticasone furoate and vilanterol were 36% and 65% higher, respectively, when co-administered with ketoconazole 400 mg compared with placebo (Figure 2). The increase in fluticasone furoate exposure was associated with a 27% reduction in weighted mean serum cortisol (0 to 24 hours). The increase in vilanterol exposure was not associated with an increase in beta-agonist-related systemic effects on heart rate or blood potassium.

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

JORGE D. di LELLO
ESCRIBANO

-113-8

Figure 2. Impact of Coadministered Drugs* on the Pharmacokinetics (PK) of Fluticasone Furoate (FF) and Vilanterol (VI) Following Administration as Fluticasone Furoate/Vilanterol Combination or Vilanterol Coadministered with a Long-acting Muscarinic Antagonist



* Compared with placebo group.

Inhibitors of P-glycoprotein: Fluticasone furoate and vilanterol are both substrates of P-glycoprotein (P-gp). Coadministration of repeat-dose (240 mg once daily) verapamil (a potent P-gp inhibitor and moderate CYP3A4 inhibitor) did not affect the vilanterol C_{max} or AUC in healthy subjects (Figure 2). Drug interaction trials with a specific P-gp inhibitor and fluticasone furoate have not been conducted.

13 NONCLINICAL TOXICOLOGY

13.1 Carcinogenesis, Mutagenesis, Impairment of Fertility

BREO ELLIPTA

No studies of carcinogenicity, mutagenicity, or impairment of fertility were conducted with BREO ELLIPTA; however, studies are available for the individual components, fluticasone furoate and vilanterol, as described below.

Fluticasone Furoate

Fluticasone furoate produced no treatment-related increases in the incidence of tumors in 2-year inhalation studies in rats and mice at inhaled doses up to 9 and 19 mcg/kg/day, respectively (approximately 0.5 times the MRHD in adults on a mcg/m³ basis).

Fluticasone furoate did not induce gene mutation in bacteria or chromosomal damage in a mammalian cell mutation test in mouse lymphoma L5178Y cells in vitro. There was also no evidence of genotoxicity in the in vivo micronucleus test in rats.

No evidence of impairment of fertility was observed in male and female rats at inhaled fluticasone furoate doses up to 29 and 91 mcg/kg/day, respectively (approximately 3 and 8 times, respectively, the MRHD based on AUC) (see Use in Specific Populations (8.1)).

Vilanterol

In a 2-year carcinogenicity study in mice, vilanterol caused a statistically significant increase in ovarian tubulostromal adenomas in females at an inhalation dose of 29,500 mcg/kg/day (approximately 8,750 times the MRHD in adults on an AUC basis). No increase in tumors was seen at an inhalation dose of 615 mcg/kg/day (approximately 530 times the MRHD in adults on an AUC basis).

In a 2-year carcinogenicity study in rats, vilanterol caused statistically significant increases in mesovarian leiomyomas in females and shortening of the latency of pituitary tumors at inhalation doses greater than or equal to 84.4 mcg/kg/day (greater than or equal to approximately 45 times the MRHD in adults on an AUC basis). No tumors were seen at an inhalation dose of 10.5 mcg/kg/day (approximately 2 times the MRHD in adults on an AUC basis).

These tumor findings in rodents are similar to those reported previously for other beta-adrenergic agonist drugs. The relevance of these findings to human use is unknown.

Vilanterol tested negative in the following genotoxicity assays: the in vitro Ames assay, in vivo rat bone marrow micronucleus assay, in vivo rat unscheduled DNA synthesis (UDS) assay, and in vitro Syrian hamster embryo (SHE) cell assay. Vilanterol tested equivocal in the in vitro mouse lymphoma assay.

No evidence of impairment of fertility was observed in male and female rats at inhaled vilanterol doses up to 31,500 and 37,100 mcg/kg/day, respectively (approximately 5,490 times the MRHD based on AUC).

14 CLINICAL STUDIES

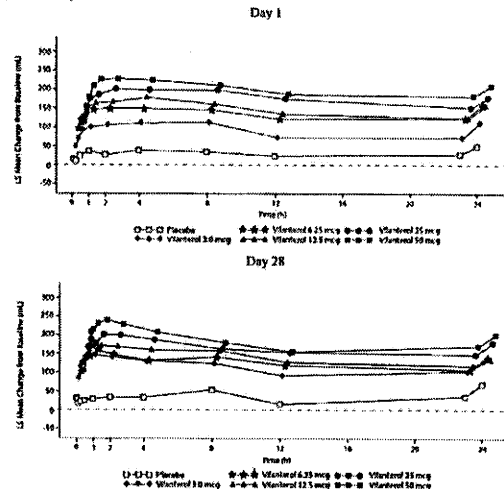
14.1 Chronic Obstructive Pulmonary Disease

The safety and efficacy of BREO ELLIPTA were evaluated in more than 24,000 subjects with COPD. The development program included 4 confirmatory trials of 6 and 12 months' duration, three 12-week active comparator trials with fluticasone propionate/salmeterol 250 mcg/50 mcg, 1 long-term trial, and dose-ranging trials of shorter duration. The efficacy of BREO ELLIPTA is based primarily on the dose-ranging trials and the 4 confirmatory trials described below.

Dose Selection for Vilanterol

Dose selection for vilanterol in COPD was supported by a 28-day, randomized, double-blind, placebo-controlled, parallel-group trial evaluating 5 doses of vilanterol (3 to 50 mcg) or placebo dosed in the morning in 602 subjects with COPD. Results demonstrated dose-related increases from baseline in FEV₁ at Day 1 and Day 28 (Figure 3).

Figure 3. Least Squares (LS) Mean Change from Baseline in Postdose Serial FEV₁ (0-24 h) (mL) on Days 1 and 28



The differences in trough FEV₁ on Day 28 from placebo for the 3-, 6.25-, 12.5-, 25-, and 50-mcg doses were 92 mL (95% CI: 39, 144), 98 mL (95% CI: 46, 150), 110 mL (95% CI: 57, 162), 137 mL (95% CI: 85, 190), and 165 mL (95% CI: 112, 217), respectively. These results supported the evaluation of vilanterol 25 mcg once daily in the confirmatory trials for COPD.

Dose Selection for Fluticasone Furoate

Dose selection of fluticasone furoate for Phase 3 trials in subjects with COPD was based on dose-ranging trials conducted in subjects with asthma; these trials are described in detail below (see Clinical Studies (14.2)).

Confirmatory Trials

The 4 confirmatory trials evaluated the efficacy of BREO ELLIPTA on lung function (Trials 1 and 2) and exacerbations (Trials 3 and 4).

Lung Function: Trials 1 and 2 were 24-week, randomized, double-blind, placebo-controlled trials designed to evaluate the efficacy of BREO ELLIPTA on lung function in subjects with COPD. In Trial 1, subjects were randomized to BREO ELLIPTA 100/25, BREO ELLIPTA 200/25, fluticasone furoate 100 mcg, fluticasone furoate 200 mcg, vilanterol 25 mcg, and placebo. In Trial 2, subjects were randomized to BREO ELLIPTA 100/25, fluticasone furoate/vilanterol 50 mcg/25 mcg, fluticasone furoate 100 mcg, vilanterol 25 mcg, and placebo. All treatments were administered as 1 inhalation once daily.

Of the 2,254 patients, 70% were male and 84% were white. They had a mean age of 62 years and an average smoking history of 44 pack years, with 54% identified as current smokers. At screening, the mean postbronchodilator percent predicted FEV₁ was 48% (range: 14% to 87%), mean postbronchodilator FEV₁/FVC ratio was 47% (range: 17% to 88%), and the mean percent reversibility was 14% (range: -41% to 152%).

The co-primary efficacy variables in both trials were weighted mean FEV₁ (0 to 4 hours) postdose on Day 168 and change from baseline in trough FEV₁ on Day 169 (the mean of the FEV₁ values obtained 23 and 24 hours after the final dose on Day 168). The weighted mean comparison of the fluticasone furoate/vilanterol combination with fluticasone furoate was assessed to evaluate the contribution of vilanterol to BREO ELLIPTA. The trough FEV₁ comparison of the fluticasone furoate/vilanterol combination with vilanterol was assessed to evaluate the contribution of fluticasone furoate to BREO ELLIPTA.

BREO ELLIPTA 100/25 demonstrated a larger increase in the weighted mean FEV₁ (0 to 4 hours) relative to placebo and fluticasone furoate 100 mcg at Day 168 (Table 5).

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

MIRIAM F. WACHTEL
TRADUCTORA
IDIOMA IN
MAT. T. IX - P. 877 C
INSCRIP. C.T.P.C.

M. F. WACHTEL
TRADUCTORA PÚBLICA
IDIOMA INGLÉS
- P. 277 CAPITAL FEDE
RIP. C.T.P.C.B.A. Nro. 242

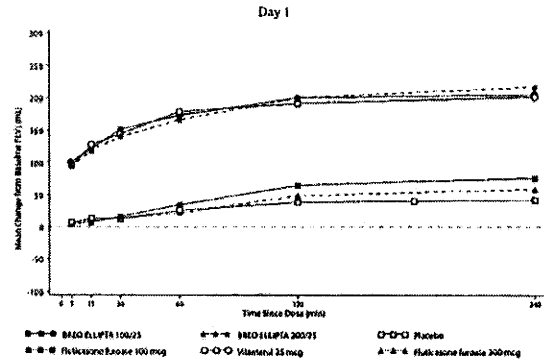
Table 5. Least Squares Mean Change from Baseline in Weighted Mean FEV₁ (0-4 h) and Trough FEV₁ at 6 Months

Treatment	n	Weighted Mean FEV ₁ (0-4 h) ^a (mL)			Trough FEV ₁ ^b (mL)	
		Difference from			Difference from	
		Placebo (95% CI)	Fluticasone Furoate 100 mcg (95% CI)	Fluticasone Furoate 200 mcg (95% CI)	Placebo (95% CI)	Vilanterol 25 mcg (95% CI)
Trial 1						
BREO ELLIPTA 100/25	204	214 (161, 266)	168 (116, 220)	—	144 (91, 197)	-45 (-8, 97)
BREO ELLIPTA 200/25	205	209 (157, 261)	—	168 (117, 219)	131 (80, 183)	32 (-19, 83)
Trial 2						
BREO ELLIPTA 100/25	206	173 (123, 224)	120 (70, 170)	—	115 (60, 169)	48 (-6, 102)

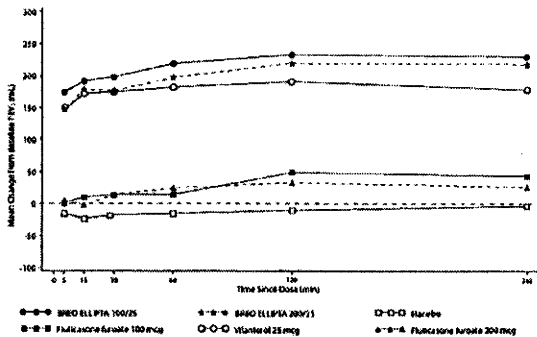
^a At Day 168.
^b At Day 169.

Serial spirometric evaluations were performed pre-dose and up to 4 hours after dosing. Results from Trial 1 at Day 1 and Day 168 are shown in Figure 4. Similar results were seen in Trial 2 (not shown).

Figure 4. Raw Mean Change from Baseline in Postdose Serial FEV₁ (0-4 h) (mL) on Days 1 and 168



Day 168



The second co-primary variable was change from baseline in trough FEV₁ following the final treatment day. At Day 169, both Trials 1 and 2 demonstrated significant increases in trough FEV₁ for all strengths of the fluticasone furoate/vilanterol combination compared with placebo (Table 5). The comparison of BREO ELLIPTA 100/25 with vilanterol did not achieve statistical significance (Table 5).

Trials 1 and 2 evaluated FEV₁ as a secondary endpoint. Peak FEV₁ was defined as the maximum postdose FEV₁ recorded within 4 hours after the first dose of trial medicine on Day 1 (measurements recorded at 5, 15, and 30 minutes and 1, 2, and 4 hours). In both trials, differences in mean change from baseline in peak FEV₁ were observed for the groups receiving BREO ELLIPTA 100/25 compared with placebo (152 and 139 mL, respectively). The median time to onset, defined as a 100-mL increase from baseline in FEV₁, was 16 minutes in subjects receiving BREO ELLIPTA 100/25.

Exacerbations: Trials 3 and 4 were randomized, double-blind, 52-week trials designed to evaluate the effect of BREO ELLIPTA on the rate of moderate and severe COPD exacerbations. All subjects were treated with fluticasone propionate/salmeterol 250 mcg/50 mcg twice daily during a 4-week run-in period prior to being randomly assigned to 1 of the following treatment groups: BREO ELLIPTA 100/25, BREO ELLIPTA 200/25, fluticasone furoate/vilanterol 50 mcg/25 mcg, or vilanterol 25 mcg.

The primary efficacy variable in both trials was the annual rate of moderate/severe exacerbations. The comparison of the fluticasone furoate/vilanterol combination with vilanterol was assessed to evaluate the contribution of fluticasone furoate to BREO ELLIPTA. In these 2 trials, exacerbations were defined as worsening of 2 or more major symptoms (dyspnea, sputum volume, and sputum purulence) or worsening of any 1 major symptom together with any 1 of the following minor symptoms: sore throat, colds (nasal discharge and/or nasal congestion), fever without other cause, and increased cough or wheeze for at least 2 consecutive days. COPD exacerbations were considered to be of moderate severity if treatment with systemic corticosteroids and/or antibiotics was required and were considered to be severe if hospitalization was required.

Trials 3 and 4 included 3,255 subjects, of which 57% were male and 85% were white. They had a mean age of 64 years and an average smoking history of 46 pack years, with 44% identified as current smokers. At screening, the mean postbronchodilator percent predicted FEV₁ was 45% (range: 12% to 91%), and mean postbronchodilator FEV₁/FVC ratio was 46% (range: 17% to 81%), indicating that the subject population had moderate to very severely impaired airflow obstruction. The mean percent reversibility was 15% (range: -65% to 313%).

Subjects treated with BREO ELLIPTA 100/25 had a lower annual rate of moderate/severe COPD exacerbations compared with vilanterol in both trials (Table 6).

Table 6. Moderate and Severe Chronic Obstructive Pulmonary Disease Exacerbations

Treatment	n	Mean Annual Rate (exacerbations/year)	Ratio vs. Vilanterol	95% CI
Trial 3				
BREO ELLIPTA 100/25	403	0.90	0.79	0.64, 0.97
BREO ELLIPTA 200/25	409	0.79	0.69	0.56, 0.85
Fluticasone furoate/vilanterol 50 mcg/25 mcg	412	0.92	0.81	0.66, 0.99
Vilanterol 25 mcg	409	1.14	—	—
Trial 4				
BREO ELLIPTA 100/25	403	0.70	0.66	0.54, 0.81
BREO ELLIPTA 200/25	402	0.90	0.85	0.70, 1.04
Fluticasone furoate/vilanterol 50 mcg/25 mcg	408	0.92	0.87	0.72, 1.06
Vilanterol 25 mcg	409	1.05	—	—

Comparator Trials

Three 12-week, randomized, double-blind, double-dummy trials were conducted with BREO ELLIPTA 100/25 once daily versus fluticasone propionate/salmeterol 250 mcg/50 mcg twice daily to evaluate the efficacy of serial lung function of BREO ELLIPTA in subjects with COPD.

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

JORGE D. di LELLO
ESCRIBANO

The primary endpoint of each study was change from baseline in weighted mean FEV₁ (0 to 24 hours) on Day 84. Of the 519 patients in Trial 5, 64% were male and 97% were white; mean age was 61 years; average smoking history was 40 pack years, with 55% identified as current smokers. At screening in the treatment group using BREO ELLIPTA 100/25, the mean postbronchodilator percent predicted FEV₁ was 48% (range: 19% to 70%), the mean (SD) FEV₁/FVC ratio was 0.51 (0.11), and the mean percent reversibility was 11% (range: -12% to 83%). At screening in the treatment group using fluticasone propionate/salmeterol 250 mcg/50 mcg, the mean postbronchodilator percent predicted FEV₁ was 47% (range: 14% to 71%), the mean (SD) FEV₁/FVC ratio was 0.49 (0.10), and the mean percent reversibility was 11% (range: -13% to 50%).

Of the 511 patients in Trial 6, 68% were male and 94% were white; mean age was 62 years; average smoking history was 35 pack years, with 52% identified as current smokers. At screening in the treatment group using BREO ELLIPTA 100/25, the mean postbronchodilator percent predicted FEV₁ was 48% (range: 18% to 70%), the mean (SD) FEV₁/FVC ratio was 0.51 (0.10), and the mean percent reversibility was 12% (range: -56% to 77%). At screening in the treatment group using fluticasone propionate/salmeterol 250 mcg/50 mcg, the mean postbronchodilator percent predicted FEV₁ was 49% (range: 15% to 70%), the mean (SD) FEV₁/FVC ratio was 0.50 (0.10), and the mean percent reversibility was 12% (range: -66% to 72%).

Of the 828 patients in Trial 7, 72% were male and 98% were white; mean age was 61 years; average smoking history was 38 pack years, with 60% identified as current smokers. At screening in the treatment group using BREO ELLIPTA 100/25, the mean postbronchodilator percent predicted FEV₁ was 48% (range: 18% to 70%), the mean (SD) FEV₁/FVC ratio was 0.52 (0.10), and the mean percent reversibility was 12% (range: -26% to 84%). At screening in the treatment group using fluticasone propionate/salmeterol 250 mcg/50 mcg, the mean postbronchodilator percent predicted FEV₁ was 48% (range: 16% to 70%), the mean (SD) FEV₁/FVC ratio was 0.51 (0.10), and the mean percent reversibility was 12% (range: -15% to 67%).

In Trial 5, the mean (SE) change from baseline in weighted mean FEV₁ (0 to 24 hours) with BREO ELLIPTA 100/25 was 174 (15) mL compared with 94 (16) mL with fluticasone propionate/salmeterol 250 mcg/50 mcg (treatment difference 80 mL; 95% CI: 37, 124; P<0.001). In Trials 6 and 7, the mean (SE) change from baseline in weighted mean FEV₁ (0 to 24 hours) with BREO ELLIPTA 100/25 was 142 (18) mL and 168 (12) mL, respectively, compared with 114 (18) mL and 142 (12) mL, respectively, for fluticasone propionate/salmeterol 250 mcg/50 mcg (Trial 6 treatment difference 29 mL; 95% CI: -22, 80; P = 0.267; Trial 7 treatment difference 25 mL; 95% CI: -8, 59; P = 0.137).

Mortality Trial

A randomized, double-blind, multicenter, multinational trial prospectively evaluated the efficacy of BREO ELLIPTA 100/25 compared with placebo on survival. The trial was event-driven and patients were followed until a sufficient number of deaths occurred. In this trial, 16,568 subjects aged 40 to 80 years received BREO ELLIPTA 100/25 (n = 4,140), fluticasone furate 100 mcg (n = 4,157), vilanterol 25 mcg (n = 4,140), or placebo (n = 4,131). Subjects were treated for up to 4 years, with a median treatment duration of 1.5 years. Median duration of follow-up for the endpoint of survival was 1.8 years for all treatment groups. All subjects had COPD with moderate airflow limitation ($\geq 50\%$ and $\leq 70\%$ predicted FEV₁) and either had a history of, or were at risk of, cardiovascular disease. The primary endpoint was all-cause mortality. Secondary efficacy endpoints included the rate of decline in FEV₁, annual rate of moderate/severe COPD exacerbations, and health-related quality of life as measured by the St. George's Respiratory Questionnaire for COPD patients (SGRQ-C).

Survival: Survival with BREO ELLIPTA 100/25 was not significantly improved compared with placebo (hazard ratio 0.88; 95% CI: 0.74, 1.04). Mortality per 100 patient-years was 3.1 for BREO ELLIPTA 100/25, 3.5 for placebo, 3.2 for fluticasone furate, and 3.4 for vilanterol.

Lung Function: A reduction of 8 mL/year was estimated on-treatment for BREO ELLIPTA 100/25 compared with placebo in the rate of lung function decline as measured by FEV₁ (95% CI: 1, 15).

Exacerbations: Treatment with BREO ELLIPTA 100/25 reduced the on-treatment annual rate of moderate/severe exacerbations by 29% compared with placebo (95% CI: 22, 35). Treatment with BREO ELLIPTA 100/25 reduced the annual rate of moderate/severe exacerbations by 19% compared with fluticasone furate (95% CI: 12, 26) and by 21% compared with vilanterol (95% CI: 14, 28). The on-treatment annual rate of moderate/severe exacerbations was 0.25 for BREO ELLIPTA 100/25, 0.35 for placebo, 0.31 for fluticasone furate, and 0.31 for vilanterol.

Treatment with BREO ELLIPTA 100/25 reduced the on-treatment annual rate of severe exacerbations (i.e., requiring hospitalization) by 27% compared with placebo (95% CI: 13, 39). Treatment with BREO ELLIPTA 100/25 reduced the on-treatment annual rate of exacerbations requiring hospitalization by 11% compared with fluticasone furate (95% CI: -6, 25) and by 9% compared with vilanterol (95% CI: -8, 24).

Health-Related Quality of Life: The St. George's Respiratory Questionnaire (SGRQ) is a disease-specific patient-reported instrument that measures symptoms, activities, and impact on daily life. The SGRQ-C, a shorter version derived from the original SGRQ, was used in this trial. Results were transformed to the SGRQ for reporting purposes. In a subset of 4,443 subjects, the on-treatment SGRQ responder rates at 1 year (defined as a change in score of 4 or more as threshold) were 49% for BREO ELLIPTA 100/25, 47% for placebo, 48% for fluticasone furate, and 48% for vilanterol (odds ratio 1.18; 95% CI: 0.97, 1.44 for BREO ELLIPTA 100/25 compared with placebo).

CHTEL
PÚBLICA
CLES
PITAL FEDERAL
A. No. 2420

MIRIA
TRAC

MAT. TO IX
INSC

RAL
0

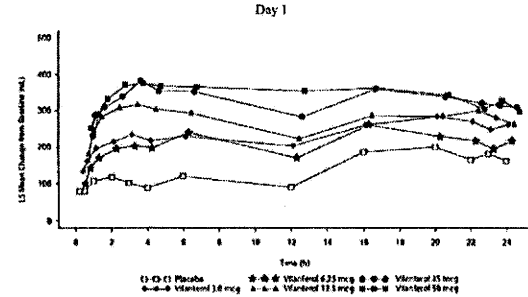
14.2 Asthma

The safety and efficacy of BREO ELLIPTA were evaluated in 9,969 subjects with asthma. The development program included 4 confirmatory trials (2 of 12 weeks' duration, 1 of 24 weeks' duration, 1 exacerbation trial of 24 to 76 weeks' duration), one 24-week active comparator trial with fluticasone propionate/salmeterol 250 mcg/50 mcg, and dose-ranging trials of shorter duration. The efficacy of BREO ELLIPTA is based primarily on the dose-ranging trials and the 4 confirmatory trials described below.

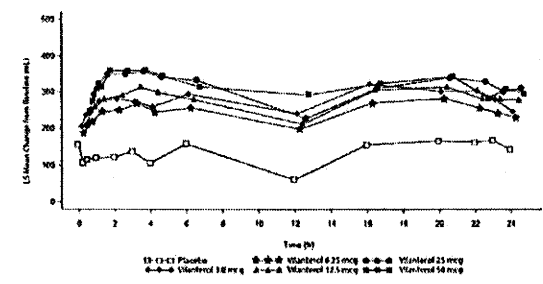
Dose Selection for Vilanterol

Dose selection for vilanterol in asthma was supported by a 28-day, randomized, double-blind, placebo-controlled, parallel-group trial evaluating 5 doses of vilanterol (3 to 50 mcg) or placebo dosed in the evening in 607 subjects with asthma. Results demonstrated dose-related increases from baseline in FEV₁ at Day 1 and Day 28 (Figure 5).

Figure 5. Least Squares (LS) Mean Change from Baseline in Postdose Serial FEV₁ (0-24 h) (mL) on Days 1 and 28



Day 28



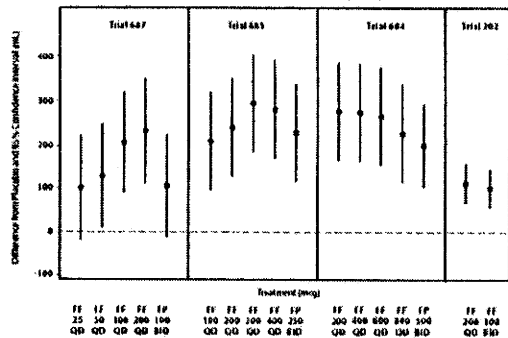
The differences in trough FEV₁ on Day 28 from placebo for the 3-, 6.25-, 12.5-, 25-, and 50-mcg doses were 64 mL (95% CI: -36, 164), 69 mL (95% CI: -29, 168), 130 mL (95% CI: 30, 230), 121 mL (95% CI: 23, 220), and 162 mL (95% CI: 62, 261), respectively. These results and results of the secondary endpoints supported the evaluation of vilanterol 25 mcg once daily in the confirmatory trials for asthma.

Dose Selection for Fluticasone Furoate

Eight doses of fluticasone furoate ranging from 25 to 800 mcg once daily were evaluated in 3 randomized, double-blind, placebo-controlled, 8-week trials in subjects with asthma. A dose-related increase in trough FEV₁ at Week 8 was seen for doses from 25 to 200 mcg with no consistent additional benefit for doses above 200 mcg. To evaluate dosing frequency, a separate trial compared fluticasone furoate 200 mcg once daily and fluticasone furoate 100 mcg twice daily. The results supported the selection of the once-daily dosing frequency (Figure 6).

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

Figure 6. Fluticasone Furoate Dose-Ranging and Dose-Frequency Trials



FF = fluticasone furoate, FP = fluticasone propionate, QD = once daily, BID = twice daily.

Confirmatory Trials

The efficacy of BREO ELLIPTA was evaluated in 4 randomized, double-blind, parallel-group clinical trials in adult and adolescent subjects with asthma. Three (3) trials were designed to evaluate the safety and efficacy of BREO ELLIPTA given once daily in subjects who were not controlled on their current treatments of ICS or combination therapy consisting of an ICS plus a LABA (Trials 1, 2, and 3). A 24- to 76-week exacerbation trial was designed to demonstrate that treatment with BREO ELLIPTA 100/25 significantly decreased the risk of asthma exacerbations as measured by time to first asthma exacerbation when compared with fluticasone furoate 100 mcg (Trial 5). This trial enrolled subjects who had 1 or more asthma exacerbations in the year prior to trial entry. The demographics of these 4 trials and the comparator trial (Trial 6) are provided in Table 7. White subjects aged 12 to 17 years were included in these trials. BREO ELLIPTA is not approved for use in this age group (see Indications (1.2), Adverse Reactions (6.2), Use in Specific Populations (8.4)).

Table 7. Demography of Asthma Trials 1, 2, 3, 5, and 6

Parameter	Trial 1 n = 609	Trial 2 n = 1,039	Trial 3 n = 586	Trial 5 n = 2,019	Trial 6 n = 806
Mean age (years) (range)	40 (12, 84)	46 (12, 82)	46 (12, 76)	42 (12, 82)	43 (12, 80)
Female (%)	58	60	59	67	61
White (%)	84	88	84	73	59
Duration of asthma (years)	12	18	16	16	21
Never smoked* (%)	N/A	84	N/A	86	81
Pre-dose FEV ₁ (L) at baseline	2.32	1.97	2.15	2.20	2.03
Mean percent predicted FEV ₁ at baseline (%)	70	62	67	72	68
% Reversibility	29	30	29	24	28
Absolute reversibility (mL)	614	563	571	500	512

N/A = Data not collected.
* Trials did not include current smokers; past smokers had fewer than 10 packs per year history.

Trials 1, 2, and 3 were 12- or 24-week trials that evaluated the efficacy of BREO ELLIPTA on lung function in subjects with asthma. In Trial 1, subjects were randomized to BREO ELLIPTA 100/25, fluticasone furoate 100 mcg, or placebo. In Trial 2, subjects were randomized to BREO ELLIPTA 100/25, BREO ELLIPTA 200/25, or fluticasone furoate 100 mcg. In Trial 3, subjects were randomized to BREO ELLIPTA 200/25, fluticasone furoate 200 mcg, or fluticasone propionate 500 mcg. All inhalations were administered once daily, with the exception of fluticasone propionate, which was administered twice daily. Subjects receiving an ICS or an ICS plus a LABA (doses of ICS varied by trial and asthma severity) entered a 4-week run-in period during which LABA treatment was stopped. Subjects reporting symptoms and/or rescue beta₂-agonist medication use during the run-in period were continued in the trial.

In Trials 1 and 3, change from baseline in weighted mean FEV₁ (0 to 24 hours) and change from baseline in trough FEV₁ at approximately 24 hours after the last dose at study endpoint (12 and 24 weeks, respectively) were co-primary efficacy endpoints. In Trial 2, change from baseline in weighted mean FEV₁ (0 to 24 hours) at Week 12 was the primary efficacy endpoint; change from baseline in trough FEV₁ at approximately 24 hours after the last dose at Week 12 was a secondary endpoint. (See Table 8.) Weighted mean FEV₁ (0 to 24 hours) was derived from serial measurements taken within 30 minutes prior to dosing and postdose assessments at 5, 15, and 30 minutes and 1, 2, 3, 4, 5, 12, 16, 20, 23, and 24 hours after the final dose. Other secondary endpoints included change from baseline in percentage of rescue-free 24-hour periods and percentage of symptom-free 24-hour periods over the treatment period.

Table 8. Change from Baseline in Weighted Mean FEV₁ (0-24 h) (mL) and Trough FEV₁ (mL) at Study Endpoint (Trials 1, 2, and 3)

Study (Duration)	Background Treatment	Treatment	n	Weighted Mean FEV ₁ (0-24 h) (mL)		
				Placebo (95% CI)	Fluticasone Furoate 100 mcg (95% CI)	Fluticasone Furoate 200 mcg (95% CI)
Trial 1 (12 Weeks)				Low- to mid-dose ICS or low-dose ICS + LABA		
	BREO ELLIPTA 100/25	108	302 (178, 426)	116 (-5, 236)	---	
Trial 2 (12 Weeks)				Mid- to high-dose ICS or mid-dose ICS + LABA		
	BREO ELLIPTA 100/25	312	---	108 (45, 171)	---	
Trial 3 (24 Weeks)				High-dose ICS or mid-dose ICS + LABA		
	BREO ELLIPTA 200/25	89	---	---	136 (1, 270)	
Study (Duration)	Background Treatment	Treatment	n	Trough FEV ₁ (mL)		
				Placebo (95% CI)	Fluticasone Furoate 100 mcg (95% CI)	Fluticasone Furoate 200 mcg (95% CI)
Trial 1 (12 Weeks)				Low- to mid-dose ICS or low-dose ICS + LABA		
	BREO ELLIPTA 100/25	200	172 (87, 258)	36 (-48, 120)	---	
Trial 2 (12 Weeks)				Mid- to high-dose ICS or mid-dose ICS + LABA		
	BREO ELLIPTA 100/25	334	---	77 (16, 138)	---	
Trial 3 (24 Weeks)				High-dose ICS or mid-dose ICS + LABA		
	BREO ELLIPTA 200/25	187	---	---	193 (108, 277)	

ICS = inhaled corticosteroid, LABA = long-acting beta₂-adrenergic agonist.

In Trial 1, weighted mean FEV₁ (0 to 24 hours) was assessed in a subset of subjects (n = 309). At Week 12, change from baseline in weighted mean FEV₁ (0 to 24 hours) was significantly greater

for BREO ELLIPTA 100/25 compared with placebo (302 mL; 95% CI: 178, 426; P<0.001) (Table 8); change from baseline in weighted mean FEV₁ (0 to 24 hours) for BREO ELLIPTA 100/25 was numerically greater than fluticasone furoate 100 mcg, but not statistically significant (116 mL; 95% CI: -5, 236). At Week 12, change from baseline in trough FEV₁ was significantly greater for BREO ELLIPTA 100/25 compared with placebo (172 mL; 95% CI: 87, 258; P<0.001) (Table 8); change from baseline in trough FEV₁ for BREO ELLIPTA 100/25 was numerically greater than fluticasone furoate 100 mcg, but not statistically significant (36 mL; 95% CI: -48, 120).

In Trial 2, the change from baseline in weighted mean FEV₁ (0 to 24 hours) was significantly greater for BREO ELLIPTA 100/25 compared with fluticasone furoate 100 mcg (108 mL; 95% CI: 45, 171; P<0.001) at Week 12 (Table 8). In a descriptive analysis, the change from baseline in weighted mean FEV₁ (0 to 24 hours) for BREO ELLIPTA 200/25 was numerically greater than BREO ELLIPTA 100/25 (24 mL; 95% CI: -37, 86) at Week 12. The change from baseline in trough FEV₁ was significantly greater for BREO ELLIPTA 100/25 compared with fluticasone furoate 100 mcg (77 mL; 95% CI: 16, 138; P = 0.014) at Week 12 (Table 8). In a descriptive analysis, the change from baseline in trough FEV₁ for BREO ELLIPTA 200/25 was numerically greater than BREO ELLIPTA 100/25 (16 mL; 95% CI: -46, 77) at Week 12.

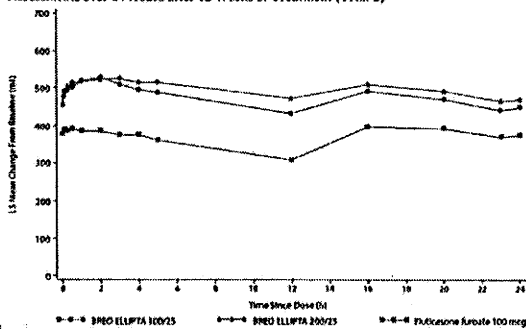
In Trial 3, the change from baseline in weighted mean FEV₁ (0 to 24 hours) was significantly greater for BREO ELLIPTA 200/25 compared with fluticasone furoate 200 mcg (136 mL; 95% CI: 1, 270; P = 0.048) at Week 24 (Table 8). The change from baseline in trough FEV₁ was significantly greater for BREO ELLIPTA 200/25 compared with fluticasone furoate 200 mcg (193 mL; 95% CI: 108, 277; P<0.001) at Week 24.

Lung function improvements were demonstrated through weighted mean FEV₁ (0 to 24 hours) over the 24-hour period following the final dose of BREO ELLIPTA in Trials 2 and 3. Serial FEV₁ measurements were taken within 30 minutes prior to dosing and postdose assessments at 5, 15, and 30 minutes and 1, 2, 3, 4, 5, 12, 16, 20, 23, and 24 hours in Trials 1, 2, and 3. A representative figure is shown from Trial 2 in Figure 7.

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

JORGE D. di LELLO
ESCRIBANO

Figure 7. Least Squares (LS) Mean Change from Baseline in Individual Serial FEV₁ (mL) Assessments over 24 Hours after 12 Weeks of Treatment (Trial 2)



Subjects receiving BREO ELLIPTA 100/25 (Trial 2) or BREO ELLIPTA 200/25 (Trial 3) had significantly greater improvements from baseline in percentage of 24-hour periods without need of beta₂-agonist rescue medication use and percentage of 24-hour periods without asthma symptoms compared with subjects receiving fluticasone furoate 100 mcg or fluticasone furoate 200 mcg, respectively. In a descriptive analysis (Trial 2), subjects receiving BREO ELLIPTA 200/25 had numerical improvements from baseline in percentage of 24-hour periods without need of beta₂-agonist rescue medication use and percentage of 24-hour periods without asthma symptoms compared with subjects receiving BREO ELLIPTA 100/25.

Trial 5 was a 24- to 76-week event-driven exacerbation trial that evaluated whether BREO ELLIPTA 100/25 significantly decreased the risk of asthma exacerbations as measured by time to first asthma exacerbation when compared with fluticasone furoate 100 mcg in subjects with asthma. Subjects receiving low- to high-dose ICS (fluticasone propionate 100 mcg to 500 mcg twice daily or equivalent) or low- to mid-dose ICS plus a LABA (fluticasone propionate/salmeterol 100 mcg/50 mcg to 250 mcg/50 mcg twice daily or equivalent) and a history of 1 or more asthma exacerbations that required treatment with oral/systemic corticosteroid or emergency department visit or in-patient hospitalization for the treatment of asthma in the year prior to trial entry, entered a 2-week run-in period during which LABA treatment was stopped. Subjects reporting symptoms and/or rescue beta₂-agonist medication use during the run-in period were continued in the trial.

45

46

BREO ELLIPTA should be stored inside the unopened moisture-protective foil tray and only removed from the tray immediately before initial use. Discard BREO ELLIPTA 6 weeks after opening the foil tray or when the counter reads "0" (after all blisters have been used), whichever comes first. The inhaler is not reusable. Do not attempt to take the inhaler apart.

17 PATIENT COUNSELING INFORMATION

Advise the patient to read the FDA-approved patient labeling (Patient Information and Instructions for Use).

Serious Asthma-Related Events

Inform patients with asthma that LABA when used alone increases the risk of asthma-related hospitalization or asthma-related death. Available data show that when ICS and LABA are used together, such as with BREO ELLIPTA, there is not a significant increase in the risk of these events.

Not for Acute Symptoms

Inform patients that BREO ELLIPTA is not meant to relieve acute symptoms of COPD or asthma and extra doses should not be used for that purpose. Advise patients to treat acute symptoms with an inhaled, short-acting beta₂-agonist such as albuterol. Provide patients with such medication and instruct them in how it should be used.

Instruct patients to seek medical attention immediately if they experience any of the following:

- Decreasing effectiveness of inhaled, short-acting beta₂-agonists
- Need for more inhalations than usual of inhaled, short-acting beta₂-agonists
- Significant decrease in lung function as outlined by the physician

Tell patients they should not stop therapy with BREO ELLIPTA without physician/provider guidance since symptoms may recur after discontinuation.

Do Not Use Additional Long-acting Beta-agonists

Instruct patients not to use other LABA for COPD and asthma.

Local Effects

Inform patients that localized infections with *Candida albicans* occurred in the mouth and pharynx in some patients. If oropharyngeal candidiasis develops, treat it with appropriate local or systemic (i.e., oral) antifungal therapy while still continuing therapy with BREO ELLIPTA, but at times therapy with BREO ELLIPTA may need to be temporarily interrupted under close medical supervision. Advise patients to rinse the mouth with water without swallowing after inhalation to help reduce the risk of thrush.

47

48

The primary endpoint was time to first asthma exacerbation. Asthma exacerbation was defined as deterioration of asthma requiring the use of systemic corticosteroid for at least 3 days or an in-patient hospitalization or emergency department visit due to asthma that required systemic corticosteroid. Rate of asthma exacerbation was a secondary endpoint. The hazard ratio from the Cox Model for the analysis of time to first asthma exacerbation for BREO ELLIPTA 100/25 compared with fluticasone furoate 100 mcg was 0.795 (95% CI: 0.642, 0.985). This represents a 20% reduction in the risk of experiencing an asthma exacerbation for subjects treated with BREO ELLIPTA 100/25 compared with fluticasone furoate 100 mcg ($P = 0.036$). Mean yearly rates of asthma exacerbations of 0.14 and 0.19 in subjects treated with BREO ELLIPTA 100/25 compared with fluticasone furoate 100 mcg, respectively, were observed (25% reduction in rate; 95% CI: 5%, 40%).

Comparator Trial

Trial 6 was a 24-week trial that compared the efficacy of BREO ELLIPTA 100/25 once daily with fluticasone propionate/salmeterol 250 mcg/50 mcg twice daily ($N = 806$). Subjects receiving mid-dose ICS (fluticasone propionate 250 mcg twice daily or equivalent) entered a 4-week run-in period during which all subjects received fluticasone propionate 250 mcg twice daily. The primary endpoint was change from baseline in weighted mean FEV₁ (0 to 24 hours) at Week 24.

The mean change (SE) from baseline in weighted mean FEV₁ (0 to 24 hours) for BREO ELLIPTA 100/25 was 341 (18.4) mL compared with 377 (18.5) mL for fluticasone propionate/salmeterol 250 mcg/50 mcg (treatment difference -37 mL; 95% CI: -88, 15; $P = 0.162$).

16 HOW SUPPLIED/STORAGE AND HANDLING

BREO ELLIPTA is supplied as a disposable light grey and pale blue plastic inhaler containing 2 foil strips, each with 30 blisters (or 14 blisters for the institutional pack). One strip contains fluticasone furoate (100 or 200 mcg per blister), and the other strip contains vilanterol (25 mcg per blister). A blister from each strip is used to create 1 dose. The inhaler is packaged within a moisture-protective foil tray with a desiccant and a peelable lid in the following packs:

NDC 0173-0859-10 BREO ELLIPTA 100/25 30 inhalations (60 blisters)

NDC 0173-0859-14 BREO ELLIPTA 100/25 14 inhalations (28 blisters), institutional pack

NDC 0173-0882-10 BREO ELLIPTA 200/25 30 inhalations (60 blisters)

NDC 0173-0882-14 BREO ELLIPTA 200/25 14 inhalations (28 blisters), institutional pack

Store at room temperature between 68°F and 77°F (20°C and 25°C); excursions permitted from 59°F to 86°F (15°C to 30°C) [See USP Controlled Room Temperature]. Store in a dry place away from direct heat or sunlight. Keep out of reach of children.

Pneumonia

Patients with COPD have a higher risk of pneumonia; instruct them to contact their healthcare providers if they develop symptoms of pneumonia.

Immunosuppression

Warn patients who are on immunosuppressant doses of corticosteroids to avoid exposure to chickenpox or measles and, if exposed, to consult their physicians without delay. Inform patients of potential worsening of existing tuberculosis; fungal, bacterial, viral, or parasitic infections; or ocular herpes simplex.

Hypertension and Adrenal Suppression

Advise patients that BREO ELLIPTA may cause systemic corticosteroid effects of hypertension and adrenal suppression. Additionally, inform patients that deaths due to adrenal insufficiency have occurred during and after transfer from systemic corticosteroids. Patients should taper slowly from systemic corticosteroids if transferring to BREO ELLIPTA.

Reduction in Bone Mineral Density

Advise patients who are at an increased risk for decreased BMD that the use of corticosteroids may pose an additional risk.

Glaucoma and Cataracts

Advise patients that long-term use of ICS may increase the risk of some eye problems (cataracts or glaucoma); consider regular eye examinations.

Risks Associated with Beta-agonist Therapy

Inform patients of adverse effects associated with beta₂-agonists, such as palpitations, chest pain, rapid heart rate, tremor, or nervousness.

Hypersensitivity Reactions, Including Anaphylaxis

Advise patients that hypersensitivity reactions (e.g., anaphylaxis, angioedema, rash, urticaria) may occur after administration of BREO ELLIPTA. Instruct patients to discontinue BREO ELLIPTA if such reactions occur. There have been reports of anaphylactic reactions in patients with severe milk protein allergy after inhalation of other powder medications containing lactose; therefore, patients with severe milk protein allergy should not use BREO ELLIPTA.

Trademarks are owned by or licensed to the GSK group of companies. BREO ELLIPTA was developed in collaboration with Innoviva.

INNOVIVA

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

MIRIAM F. W.
TRADUCTORA
IDIOMA INGLÉS
MAT. Tº IX - Pº 277
INSCRIP. C.T.F.

M. F. WACHTEL
TRADUCTORA PÚBLICA
IDIOMA INGLÉS
- Pº 277 CAPITAL FEDº
RIP. C.T.F.C.B.A. No. 2º

78341006

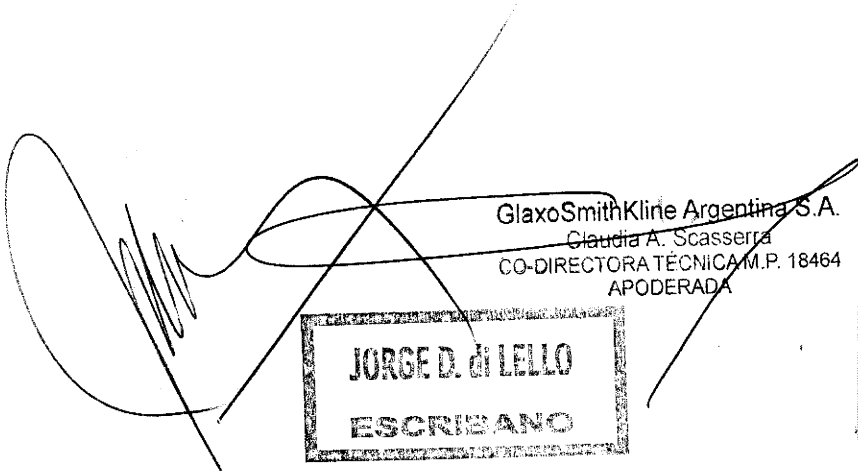


GlaxoSmithKline
Research Triangle Park, NC 27709

©2019 GSK group of companies or its licensor.

BRE:10P1

49


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

JORGE D. di LELLO
ESCRIBANO

MIRIAM F
TRADUCTOR
IDIOMA
MAT. Tº IX - Fº 1
INSCRIP. C

JORGE D. di LELLO
ESCRIBANO

ACHTEL
A PÚBLICA
INGLÉS
CAPITAL FEDERAL
C.B.A. Nro. 2420

ERAL
20

COPIA CERTIFICADA EN FOJA
DE ACTUACION NOTARIAL.-
7020462665 -

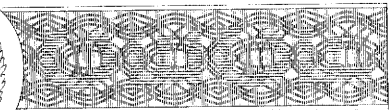
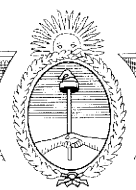


JORGE D. di LELLO
ESCRIBANO


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



CERTIFICACION DE REPRODUCCIONES
LEY 404



ELLO
NO

T 020462665 

Buenos Aires, 21 de octubre de 2019

En mi carácter de escribano Titular del Registro Notarial N° 698 de esta Capital

CERTIFICO que la reproducción anexa, extendida en once

foja/s, que sello y firmo, es COPIA FIEL de su original, que tengo a la vista, doy fe.

JORGE D. AELLO
ESCRIBANO

TRADUCCIÓN PÚBLICA -----

APOSTILLE -----

(Convention de La Haye du 5 octobre 1961) -----

1. País: *Estados Unidos de América* -----

El presente documento público -----

2. ha sido firmado por Andrei Perlloni -----

3. actuando en calidad de Jefe de División, División de
Cumplimiento de Importación y Exportación -----

4. está provista del sello/timbre del Departamento de
Salud y Servicios Humanos de los Estados Unidos -----

Certificado -----

5. en Washington, D.C. -----

6. el veintitrés de septiembre de 2019 -----

7. por *Funcionario Adjunto de Autenticación, Departamento
de Estado de los Estados Unidos* -----

8. No. 19061772-13 -----

9. Sello/timbre: -----

10. Firma -----

[Consta firma] -----

Leo J Muldoon -----

[A large diagonal line is drawn across the lower half of the page, crossing out the signature area.]


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

Administración de Alimentos y Medicamentos de los Estados Unidos
Centro para la Evaluación e Investigación de Medicamentos
 10903 New Hampshire Avenue, Silver Spring, MD 20993, Estados Unidos de América
 CDERExportCertificateProgram@fda.hhs.gov
 Teléfono: (301) 796-4950
Certificado de un Producto Farmacéutico - Producto farmacéutico aprobado
 Fecha de emisión del certificado: 17 de septiembre de 2019
 Certificado No.: 7WNJ-HU6G
 Fecha de vencimiento del certificado: 16 de septiembre de 2021
 País Exportador: ARGENTINA
 País Exportador: ESTADOS UNIDOS DE AMÉRICA
 1. Nombre comercial del producto farmacéutico, denominación común internacional o Nacional (si corresponde) y forma farmacéutica: BREO ELLIPTA, Inhalante
 1.1. Principio(s) activo(s) y cantidad(es) por unidad de dosis (se prefiere composición cuantitativa completa): vilanterol 25 MCG polvo para inhalación; furoato de flutisona 100 MCG
 1.2 ¿Está este producto autorizado a ser colocado en el mercado del país exportador? - Sí
 1.3 ¿Está este producto en el mercado del país exportador actualmente? - Sí
 2.A.1. Número de licencia del producto y fecha de emisión: 204275 - 05/10/2013
 2.A.2. Nombre y dirección del titular de la licencia: GlaxoSmithKline Intellectual Property Development Ltd. England d.b.a., 980 Great West Road, Brentford, Middlesex TW8 9GS, REINO UNIDO
 2.A.3. Condición del titular de la licencia del producto: Ninguna
 2.A.3.1. Nombre y dirección del fabricante: GLAXOSMITHKLINE LLC, 1011 NORTH ARENDELL AVENUE, Zebulon, NC 27597, Estados Unidos de América
 2.A.4. ¿Se adjunta base resumida aprobada? - Sí
 2.A.5. ¿Se encuentra la información adjunta del producto completa y en consonancia con la licencia? - Sí
 2.A.6. Nombre y dirección del solicitante del certificado (si es diferente del titular de la licencia): GLAXOSMITHKLINE, 1250 S. COLLEGEVILLE RD, UP4-1136, Collegeville, PA 19426, Estados Unidos de América
 2.B.4 Observaciones: Instalación de envasado: GLAXOSMITHKLINE LLC, 1011 NORTH ARENDELL AVENUE, Zebulon, NC 27597

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


Nombre comercial internacional: Relvar Ellipta-----
3. ¿Efectúa la autoridad certificadora inspecciones periódicas de la planta de fabricación en la que se elabora la forma farmacéutica? - **Sí**-----
3.1 Periodicidad de las inspecciones de rutina (años): **Conforme con la Sección 510(h)(3) de la Ley Federal de Alimentos, Medicamentos y Cosméticos, las inspecciones se realizarán bajo un cronograma basado en el riesgo.**-----
3.2 ¿Se ha inspeccionado la fabricación de este tipo de forma farmacéutica? - **Sí**-----
3.3 ¿Cumplen las instalaciones y operaciones con las Buenas Prácticas de Manufactura (GMP) como recomienda la OMS? (GMP incluyendo 21 del Código de Regulaciones Federales, partes 210, 211 o ICH Q7A) - **Sí, al momento de la inspección, la planta cumple con las cGMP de la FDA.**-----
3.4 ¿Satisface la información presentada por el solicitante a la autoridad certificadora en todos los aspectos de la fabricación del producto realizada por terceros? - **Sí**-----
[Consta firma] Andrei Perlloni-----
Andrei Perlloni, Jefe de División-----
División de Cumplimiento de Importaciones y Exportaciones de Medicamentos-----
División de Importaciones, Exportaciones y Retiros del Mercado-----
Oficina de Seguridad, Integridad y Respuesta de Medicamentos-----
El presente certificado cumple con el formato recomendado por la Organización Mundial de la Salud revisado el 1° de octubre de 1997. Sitio web: www.who.int-----
[Consta oblea]- Departamento de Salud y Servicios Humanos de los Estados Unidos de América-----

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

	Proyecto: CO-0005155	Documento: PPC-0003888	Versión: 2
	Código de planta: 10000000149207	Operador: STN53986	Creado fecha/tiempo: 10,abr.2016 13:10 GMT+1

El copyright del arte es propiedad del Grupo de Empresas de GSK. Todos los proveedores que prestan un servicio a GSK para componentes impresos de cualquier descripción deben garantizar que tiene una licencia para todas fuentes / software utilizados en conjunto con el arte de GSK. La distribución y uso de fuentes / software sin una licencia constituye una violación a la propiedad intelectual. GSK no aceptará ninguna responsabilidad por la violación de los derechos de la propiedad intelectual de terceros por proveedores de componentes impresos.

El proceso de certificación/auditoría de GSK requiere proveedores que no usen fuentes / software sin licencia y podrá requerir al proveedor a presentar evidencia de dicha licencia a GSK.

Versión: 1		
Harmony AMS		
Penal de información del arte		
Número de la planta de fabricación: 10000000149207		
Planta(s) de fabricación: GSK_ZEBULON_ESTADOS UNIDOS		
Nombre comercial del producto en el mercado: Breo		
Mercado(s) aprobador(es): Estados Unidos - Estados Unidos de América		
Proceso de impresión: N/A		
Referencia estándar de color: N/A		
Dibujo técnico (NO incluir número de versión): JMM045		
Espec. del arte (NO incluir número de versión): TS-000631		
Tipo de material: N/A	N/A	
TOTAL DE COLORES Y LACAS: 5		
NEGRO		288
2905		1505
TOTAL ACABADOS ESPECIALES: 0		
Tamaño del cuerpo del texto: 4.0 pt		
Tamaño del cuerpo más pequeño: 4.0 pt		
Frente: 4.0 pt		
Escala horizontal: 87%		
Micro-texto: N		
Info adicional(1): N/A		
Info adicional(2): N/A		
Info adicional(3): N/A		

200 mm Barra de medición
Si NO aparece un e-banner en la parte superior de este documento, ENTONCES este documento NO ha sido impreso del sistema Harmony.

AIP_Production_V_ILL -04_2017 - Harmony - Versión 2

GlaxoSmithKline Argentina S.A. 4
Claudia A. Scaserra
CO-DIRECTORA TÉCNICA M.P. 18464
APODERADA

-120-

IMPORTANTE

GSK LOC es responsable de aprobar la documentación de cambio, resumen del arte y arte final, garantizando que sea exacta, consistente y completa.

GSK SDC es responsable de los requisitos técnicos de la planta e idoneidad de la pre-impresión.

GSK Market es responsable de asesorar a SDC cuando los cambios requeridos impactan sobre lo siguiente:

Formulación
Grabado del comprimido
Condiciones de conservación
Vida útil

NOTA PARA EL MERCADO

Los aprobadores locales deben garantizar que la marca registrada y las declaraciones de copyright incluidas en el resumen cumplan con el lineamiento provisto por Legal: Global Trade Marks.

ESTADOS UNIDOS

Panel de información de arte adicional para el mercado

El vendedor que provee GS1 Databar con Reducción de Ancho de Barra:

Datos de escaneo

01 00301730859105

Datos codificados:

00301730859105

Dimensión X:

10 mil (.010")

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

5

[Rótulo] -----

NDC 0173-0859-10 -----



Venta bajo receta -----

BREO ELLIPTA 100/25 -----

(furoato de fluctisona 100 mcg y vilanterol 25 mcg polvo para inhalación) -----

100 mcg/25 mcg -----

SOLO PARA INHALACIÓN ORAL -----

BREO ELLIPTA contiene 2 tiras laminadas de 10 blísteres cada uno. Cada blíster en cada en una tira contiene 100 mcg de furoato de fluctisona y lactosa monohidrato. Cada blíster en la otra tira contiene 25 mcg de vilanterol, estearato de magnesio y lactosa monohidrato. -----

Dosificación: Utilizar solamente como lo indique su médico. -----

IMPORTANTE: Leer cuidadosamente la Información para el Paciente adjunta para información adicional. -----

Si abre y cierra la tapa sin inhalar el medicamento, perderá la dosis. -----

Desechar el inhalador a las 6 semanas después de abrir la bandeja laminada que lo protege de la humedad o cuando el contador indica "0" (cuando todos los blísteres han sido utilizados) lo que ocurra primero. -----

Conservar a temperatura ambiente entre 65°F y 77°F (20°C y 25°C); se permiten excursiones entre 59°F y 65°F (15° y 30°C) [Ver Temperatura Ambiente Controlada - USP].

Conservar en un lugar seco lejos del calor o luz solar. ---

10000000149209 Rev. 4/18 -----

1 Inhalador ELLIPTA contiene 30 dosis (60 blísteres en total) -----

GlaxoSmithKline, RTP, NC 27709 -----

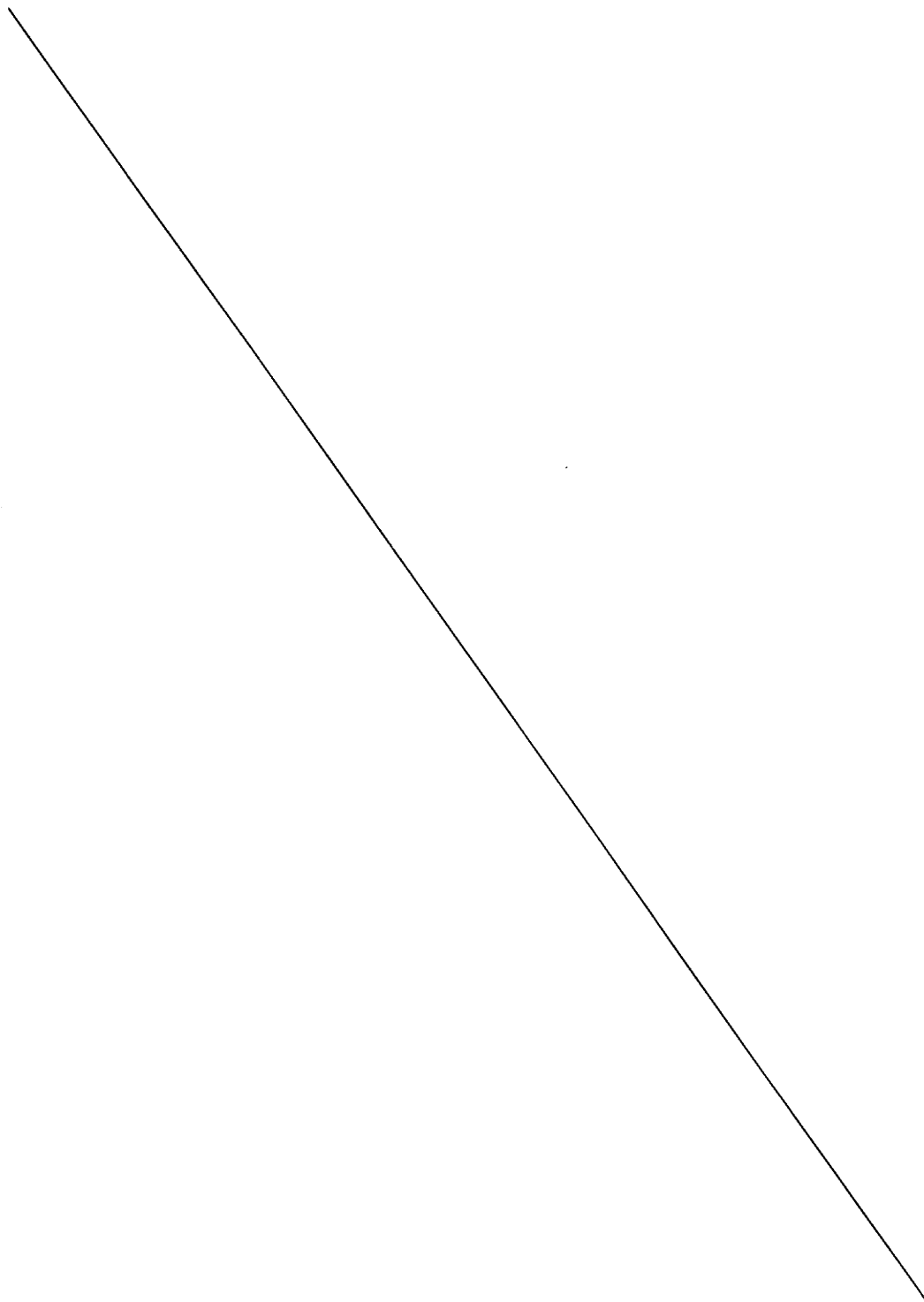
INNOVIVA -----

[Pie de página] -----

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

6

Este PDF ha sido verificado utilizando PitShop 12 -----
PDF cumple tanto con PDF/X-4 y GSK para el proceso de
trabajo de PRODUCCIÓN de los Rótulos. -----
Página 1 de 1 -----




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

7

El copyright del arte es propiedad del Grupo de Empresas de GSK. Todos los proveedores que prestan un servicio a GSK para componentes impresos de cualquier descripción deben garantizar que tiene una licencia para todas fuentes / software utilizados en conjunto con el arte de GSK. La distribución y uso de fuentes / software sin una licencia constituye una violación a la propiedad intelectual. GSK no aceptará ninguna responsabilidad por la violación de los derechos de la propiedad intelectual de terceros por proveedores de componentes impresos.

El proceso de certificación/auditoría de GSK requiere proveedores que no usen fuentes / software sin licencia y podrá requerir al proveedor a presentar evidencia de dicha licencia a GSK.

Versión: 1		
Harmony AMS		
Penal de información del arte		
Número de la planta de fabricación: 10000000149209		
Planta(s) de fabricación: GSK ZEBULON ESTADOS UNIDOS		
Nombre comercial del producto en el mercado: Breo		
Mercado(s) aprobador(es): Estados Unidos - Estados Unidos de América		
Proceso de impresión: N/A		
Referencia estándar de color: N/A		
Dibujo técnico (NO incluir número de versión): 0003255		
Espec. del arte (NO incluir número de versión): TS-000603		
Tipo de material: N/A	N/A	
TOTAL DE COLORES Y LACAS: 5		
NEGRO		116
1505		288
LACA		
TOTAL ACABADOS ESPECIALES: 0		
Tamaño del cuerpo del texto: 7 pt		
Tamaño del cuerpo más pequeño: 8 pt		
Frente: 7 pt		
Escala horizontal: 100%		
Micro-texto: Y		
Info adicional(1): N/A		
Info adicional(2): N/A		
Info adicional(3): N/A		

200 mm Barra de medición

Si NO aparece un e-banner en la parte superior de este documento, ENTONCES este documento NO ha sido impreso del sistema Harmony.

GlaxoSmithKline Argentina S.A. 8
 Claudia A. Scasserra
 CO-DIRECTORA TÉCNICA M.P. 18464
 APODERADA

IMPORTANTE

GSK LOC es responsable de aprobar la documentación de cambio, resumen del arte y arte final, garantizando que sea exacta, consistente y completa.

GSK SDC es responsable de los requisitos técnicos de la planta e idoneidad de la pre-impresión.

GSK Market es responsable de asesorar a SDC cuando los cambios requeridos impactan sobre lo siguiente:

Formulación
Grabado del comprimido
Condiciones de conservación y
Vida útil

[Estuche] -----

Vista exterior -----

[Frente] -----



NDC 0173-0882-10 -----

Venta bajo receta -----

BREO ELLIPTA 100/25 -----

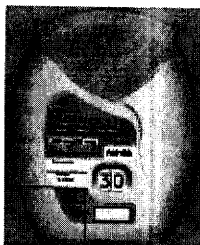
(furoato de flutisona 100 mcg y vilanterol 25 mcg polvo para inhalación) -----

100 mcg/25 mcg -----

SOLO PARA INHALACIÓN ORAL -----

BREO ELLIPTA contiene 2 tiras laminadas de 10 blísteres cada uno. Cada blíster en cada en una tira contiene 100 mcg de furoato de flutisona y lactosa monohidrato. Cada blíster en la otra tira contiene 25 mcg de vilanterol, estearato de magnesio y lactosa monohidrato. -----

1 Inhalador ELLIPTA contiene 30 dosis (60 blísteres en total) -----



[Lateral] -----

BREO ELLIPTA 100/25 -----

(furoato de flutisona 100 mcg y vilanterol 25 mcg polvo para inhalación) -----

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

100 mcg/25 mcg -----

Leer información de prescripción sobre conservación. -----

Conservar a temperatura ambiente entre 65°F y 77°F (20°C y 25°C); variaciones de temperatura permitidas entre 59°F y 65°F (15° y 30°C) [Ver Temperatura Ambiente Controlada USP]. Conservar en un lugar seco lejos del calor o luz solar. -----

Desechar el inhalador a las 6 semanas después de abrir la bandeja laminada que lo protege de la humedad o cuando el contador indica "0" (cuando todos los blísteres han sido utilizados) lo que ocurra primero. -----

Dosificación: Utilizar solamente como lo indique su médico. -----

IMPORTANTE: Para información adicional, leer la Información para el Paciente adjunta la cual contiene instrucciones completas de uso. -----

©2018 Grupo de empresas de GSK o su licenciante. -----

GlaxoSmithKline -----

Research Triangle Park, NC 27709 -----

Visitar myBREQ.com o llamar al 1-888-825-5249 -----

[Solapa] -----

1000000149209 -----

[Lateral] -----

BREQ ELLIPTA 100/25 -----

(furoato de fluctisona 100 mcg y vilanterol 25 mcg polvo para inhalación) -----

100 mcg/25 mcg -----

[Código de barras] N3 0173-0882-20 3 -----

[Solapa] -----

1000000 -----

0149209 -----

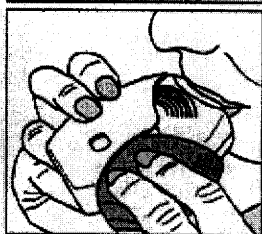
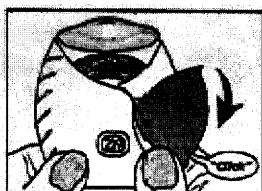
GlaxoSmithKline Argentina S.A. 10
Claudia A. Scasserra
CO-DIRECTORA TÉCNICA M.P. 18464
APODERADA

[Reverso] -----

BREO ELLIPTA 100/25 -----

(furoato de fluctisona 100 mcg y vilanterol 25 mcg polvo para inhalación) -----

100 mcg/25 mcg -----



① ABRIR

- Deslizar hacia abajo hasta escuchar un "click"

② INHALAR

- Mientras mantiene el inhalador en la boca, exhale completamente.

- No exhale dentro de la boquilla.

- Ponga la boquilla entre los labios y cierre los labios firmemente alrededor de la boquilla.

- Tome una respiración larga, constante, profunda por la boca.

- Saque el inhalador de la boca y mantenga la respiración durante aproximadamente 3-4 segundos.

- Usted puede no sentir el gusto del medicamento.

③ CERRAR

- Cierre la tapa deslizándola.

- Enjuague la boca después de usar.

Para información adicional, lea la Información para el Paciente adjunta, la cual contiene información completa de uso.

[Lateral] -----

Instrucciones de uso de BREO ELLIPTA 100/25 -----

Si abre y cierra la tapa sin inhalar el medicamento, perderá la dosis. Espere para abrir la tapa hasta que esté listo para tomar su dosis. -----

[Solapa] -----

Código QR -----

NOTA PARA EL MERCADO

Los aprobadores deben garantizar que la marca registrada y las declaraciones de copyright incluidas en el resumen cumplan con el lineamiento provisto por Legal: Global Trade Marks.

IMPORTANTE

GSK LOC es responsable de aprobar la documentación de cambio, resumen del arte y arte final, garantizando que sea exacta, consistente y completa.

GSK SDC es responsable de los requisitos técnicos de la planta e idoneidad de la pre-impresión.

GSK Market es responsable de asesorar a SDC cuando los cambios requeridos impactan sobre lo siguiente:

Formulación
Grabado del comprimido
Condiciones de conservación y
Vida útil

RESOLUCIÓN DE IMAGEN

GSK sabe que la resolución de la imagen o en escala de grises es menos de 300 dpi, lo cual es aceptable para impresión.

[Pie de página] -----
Este PDF ha sido verificado utilizando PitShop 12 -----
PDF cumple tanto con PDF/X-4 y GSK para el proceso de
trabajo de PRODUCCIÓN de estuches_reversos. -----

7WNJ-HU6G -----

CONFIDENCIAL -----

P.1. Descripción y Composición del Medicamento_Polvo para
Inhalación de Furoato de Fluctisona/Vilanterol -----

Breo® Ellipta® -----

DESCRIPCIÓN Y COMPOSICIÓN DEL MEDICAMENTO -----

1. DESCRIPCIÓN -----

El medicamento es un inhalador de plástico con un cuerpo de color gris claro, una tapa de boquilla de color azul

GlaxoSmithKline Argentina S.A. 12
Claudia A. Scasserfa
CO-DIRECTORA TÉCNICA M.P. 18464
APODERADA

pálido y un contador de dosis, envasado en una bandeja laminada que contiene un paquete desecante. La bandeja está sellada con una cubierta desplegable. El inhalador contiene dos tiras ya sea de 30 ó 14 blísteres distribuidos de manera regular, cada uno contiene un polvo blanco. -----

El producto comercial (30 blísteres) y el envase de muestra/institucional (14 blísteres) se encuentran disponibles para indicaciones para el tratamiento del asma y el EPOC. La combinación de concentración es la siguiente: -----

• 100 microgramos de furoato de fluctisona y 25 microgramos de vilanterol (como trifenatato) por inhalación, en adelante referido como Polvo para Inhalación de Furoato de Fluctisona/Vilanterol 100/25 microgramos. -----

2. COMPOSICIÓN -----

La declaración completa de los componentes y composición cuantitativa de Polvo para Inhalación de Furoato de Fluctisona/Vilanterol se muestra en la Tabla 1. -----
7WNJ-HU6G-----

CONFIDENCIAL-----

P.1 Descripción y Composición del Medicamento_Polvo para Inhalación de Furoato de Fluctisona/Vilanterol -----

Tabla 1 Composición de Polvo para Inhalación de Furoato de Fluctisona/Vilanterol 100/25 mcg -----

Concentración del Polvo para Inhalación	100/25 mcg	Función	Estándar de Referencia
Componente	Cantidad (por 12,5 mg blíster ¹)		
<u>Tira de blíster de furoato de fluctisona</u> Furoato de fluctisona micronizado ² Lactosa monohidrato	100 mcg Hasta 12,5 mg	Activo Disolvente/Transportador	GlaxoSmithKline ³ JP, Ph. Eur y USP/NF ⁵
<u>Tira de blíster de vilanterol</u> Vilanterol trifenatato micronizado ² Estearato de magnesio Lactosa monohidrato	40 mcg ⁴ 125 mcg Hasta 12,5 mg	Activo Estabilizador Disolvente/Transportador	GlaxoSmithKline ³ JP, Ph. Eur y USP/NF ⁵ JP, Ph. Eur y USP/NF ⁵

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

Notas: -----

mcg = microgramo -----

1. Un excedente de fabricación de hasta 8% de cada mezcla de polvo seco puede incluirse en el producto final. -----
2. La cantidad de cada fármaco puede ajustarse para reflejar la pureza asignada de los principios activos de partida. -----
3. Los detalles de la especificación(es) del principio(s) activo(s) se muestran en S.4.1. Especificaciones. -----
4. 40 microgramos de vilanterol trifenatato es equivalente a 25 microgramos de vilanterol. -----
5. Los excipientes cumplen con JP, Ph. Eur y USP/NF y con los análisis adicionales para garantizar la calidad del uso inhalado. Los detalles sobre la especificación se muestran en P.4.1 Especificación. -----

2.1 Excedente -----

Un excedente de fabricación de hasta 8% de ambas mezclas del fármaco pueden incluirse en el producto final para compensar las pérdidas de los fármacos durante el llenado del blíster. -----

3. RESUMEN DE ESTABILIDAD Y CONCLUSIONES -----

Se aplica una vida útil de 24 meses al producto cuando se conserva bajo las siguientes condiciones: -----

Conservar a 25°C (77°F); variaciones de temperatura permitidas 15 a 30°C (59 a 86°F) [Ver Temperatura de Ambiente Controlada - USP]. -----

Tras quitar la bandeja, el producto puede conservarse por un período máximo de 6 semanas cuando se conserva bajo la siguiente conservación recomendada: -----

Conservar a 25°C (77°F); variaciones de temperatura permitidas 15 a 30°C (59 a 86°F) [Ver Temperatura de Ambiente Controlada - USP]. -----

7WNJ-HU6G -----

ASPECTOS DESTACADOS DE LA INFORMACIÓN PARA PRESCRIBIR -----

Estos puntos destacados no incluyen toda la información necesaria para utilizar BREO ELLIPTA en condiciones seguras y efectivamente. Ver la información para prescribir completa para BREO ELLIPTA. -----

BREO ELLIPTA (furoato de fluticasona y vilanterol, polvo para inhalación), para uso inhalatorio oral -----

Aprobación inicial en EE.UU.: 2013 -----

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

14

-130-

CAMBIOS MAYORES RECIENTES -----

Advertencias y precauciones, Glaucoma y cataratas (5.14) -
1/2019 -----

Advertencias y precauciones, Hiperglucemia e hipocalcemia
(5.16)-1/2019 -----

INDICACIONES Y USO -----

BREO ELLIPTA es una combinación de furoato de fluticasona,
un corticosteroide inhalado (ICS) y vilanterol, un agonista
beta 2 de acción prolongada (LABA), indicado para: -----

- Tratamiento de mantenimiento a largo plazo, una vez por
día, de la obstrucción al flujo de aire y disminución de
las exacerbaciones en pacientes con enfermedad pulmonar
obstructiva crónica (EPOC) (1.1) -----

- Tratamiento del asma, una vez por día, en pacientes de 18
años o más (1.2) -----

Información importante para el uso: no indicado para alivio
del broncoespasmo agudo -----
(1.1, 1.2, 5.2) -----

POSOLOGÍA Y ADMINISTRACIÓN -----

- Para uso inhalatorio solamente. (2) -----

- Tratamiento de mantenimiento de EPOC: 1 inhalación de
BREO ELLIPTA 100/25 una vez por día (2.1) -----

- Asma: 1 inhalación de BREO ELLIPTA 100/25 o BREO ELLIPTA
200/25 una vez por día (2.2) -----

FORMAS FARMACÉUTICAS Y POTENCIAS -----

Polvo para inhalación: inhalador que contiene 2 tiras
blísteres laminadas de la formulación en polvo para
inhalación oral. Una tira contiene furoato de fluticasona
100 o 200 mcg por blíster y la otra, vilanterol 25 mcg por
blíster. (3) -----

CONTRANDICACIONES -----

- Tratamiento primario del estado asmático o de episodios
agudos de EPOC o asma que requiere medidas intensivas (4) -

- Hipersensibilidad severa a las proteínas de la leche o a
cualquiera de los ingredientes (4) -----

ADVERTENCIAS Y PRECAUCIONES -----

- La monoterapia con LABA aumenta el riesgo de eventos
serios relacionados con el asma. (5.1.) -----

- No iniciar el tratamiento en EPOC o asma que se deteriora
agudamente. No usar para el tratamiento de síntomas agudos.
(5.2) -----

- No utilizar en combinación con otro medicamento que
contenga un LABA por el riesgo de sobredosis. (5.3) -----

- Puede producirse infección de la boca y la faringe por *Candida albicans*. Los pacientes se deben controlar periódicamente. Aconsejar a los pacientes que se enjuaguen la boca con agua sin tragarla después de la inhalación para ayudar a disminuir el riesgo. (5.4) -----
- Aumento del riesgo de neumonía en pacientes con EPOC. Los pacientes se deben controlar para identificar signos y síntomas de neumonía. (5.5) -----
- Riesgo de agravamiento de infecciones (por ejemplo, tuberculosis existente; infecciones fúngicas, bacterianas, virales o parasitarias; herpes simple ocular). Utilizar con precaución en pacientes con estas infecciones. Se pueden producir cuadros de varicela o sarampión más graves o incluso fatales en pacientes susceptibles. (5.6) -----
- Riesgo de alteración de la función suprarrenal cuando se realiza un cambio de tratamiento con corticosteroides sistémicos. Los corticosteroides sistémicos se deben disminuir gradualmente si se cambia por BREO ELLIPTA. (5.7)
- Puede producirse hipercorticismismo y supresión suprarrenal con dosis muy elevadas o con la posología habitual en individuos susceptibles. Si se producen tales cambios, BREO ELLIPTA se debe discontinuar lentamente. (5.8) -----
- Si se produce broncoespasmo paradójico, discontinuar BREO ELLIPTA e indicar un tratamiento alternativo. (5.10) -----
- Se debe utilizar con precaución en pacientes con trastornos cardiovasculares debido a la estimulación beta-adrenérgica. (5.12) -----
- Evaluar la disminución de la densidad mineral ósea inicialmente y a intervalos periódicos a partir de entonces. (5.13) -----
- Pueden producirse glaucoma y cataratas con el uso prolongado de ICS. Considerar la derivación a un oftalmólogo en pacientes que presentan síntomas oculares o utilizan BREO ELLIPTA por períodos prolongados. (5.14) ----
- Utilizar con precaución en pacientes con trastornos convulsivos, tirototoxicosis, diabetes mellitus y cetoacidosis. (5.15) -----
- Se informó aumento de los niveles de glucosa. También se debe estar alerta sobre el desarrollo de hipocalcemia. (5.16) -----

REACCIONES ADVERSAS -----

- EPOC: las reacciones adversas más frecuentes (incidencia $\geq 3\%$) son rinofaringitis, infección del tracto respiratorio superior, cefalea, candidiasis oral, dolor de espalda,

neumonía, bronquitis, sinusitis, tos, dolor orofaríngeo, artralgia, hipertensión, gripe, faringitis y pirexia. (6.1)

• Asma: las reacciones adversas más frecuentes ($\geq 2\%$) son rinofaringitis, candidiasis oral, cefalea, gripe, infección del tracto respiratorio superior, bronquitis, sinusitis, dolor orofaríngeo, disfonía y tos. (6.2) -----

Para informar REACCIONES ADVERSAS SOSPECHADAS comunicarse con GlaxoSmithKline en 1-888-825-5249 o con la FDA en 1-800-FDA-1088 o en www.fda.gov/medwatch -----

INTERACCIONES FARMACOLÓGICAS -----

• Inhibidores potentes del citocromo P450 3A4 (por ejemplo, ketoconazol): Utilizar con precaución. Puede causar efectos de corticosteroide sistémico y cardiovasculares. (7.1) ----

• Inhibidores de monoaminoxidasa y antidepresivos tricíclicos: Utilizar con extrema precaución. Pueden potenciar el efecto de vilanterol sobre el sistema vascular. (7.2) -----

• Beta-bloqueantes: Utilizar con precaución. Puede bloquear los efectos broncodilatadores de los agonistas-beta y producir broncoespasmo severo. (7.3) -----

• Diuréticos: Utilizar con precaución. Los cambios electrocardiográficos y/o la hipocalcemia asociados con diuréticos no ahorradores de potasio pueden empeorar con los agonistas-beta administrados en forma concomitante. (7.4) -----

USO EN POBLACIONES ESPECÍFICAS -----

Disfunción hepática: La exposición sistémica a furoato de fluticasona puede aumentar en pacientes con disfunción moderada o severa. Se debe controlar la presencia de efectos sistémicos de corticosteroides. (8.6, 12.3) -----

Ver el punto 17, INFORMACIÓN DE ASESORAMIENTO PARA PACIENTES y el etiquetado para pacientes aprobado por la FDA. -----

Revisado: 1/2019 -----

INFORMACIÓN PARA PRESCRIBIR COMPLETA: CONTENIDO* -----

1 INDICACIONES Y USO -----

1.1 Tratamiento de mantenimiento de la enfermedad pulmonar obstructiva crónica -----

1.2 Tratamiento del asma -----

2 POSOLOGÍA Y ADMINISTRACIÓN -----

2.1 Enfermedad pulmonar obstructiva crónica -----

2.2 Asma -----

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

3 FORMAS FARMACÉUTICAS Y POTENCIAS	-----
4 CONTRAINDICACIONES	-----
5 ADVERTENCIAS Y PRECAUCIONES	-----
5.1 Eventos serios relacionados con el asma - Hospitalizaciones, intubación, muerte	-----
5.2 Deterioro de la enfermedad y episodios agudos	-----
5.3 Uso excesivo de BREO ELLIPTA y uso con otros agonistas beta 2 de acción prolongada	-----
5.4 Efectos locales de los corticosteroides inhalados	-----
5.5 Neumonía	-----
5.6 Inmunosupresión	-----
5.7 Transferencia de pacientes del tratamiento sistémico con corticosteroides	-----
5.8 Hiperkorticismo y supresión suprarrenal	-----
5.9 Interacciones medicamentosas con inhibidores potentes del citocromo P450 3A4	-----
5.10 Broncoespasmo paradójico	-----
5.11 Reacciones de hipersensibilidad, incluyendo anafilaxia	-----
5.12 Efectos cardiovasculares	-----
5.13 Disminución de la densidad mineral ósea	-----
5.14 Glaucoma y cataratas	-----
5.15 Condiciones coexistentes	-----
5.16 Hiperglucemia e hipocalcemia	-----
5.17 Efecto sobre el crecimiento	-----
6 REACCIONES ADVERSAS	-----
6.1 Experiencia en estudios clínicos sobre enfermedad pulmonar obstructiva crónica	-----
6.2 Experiencia en estudios clínicos sobre asma	-----
6.3 Experiencia post-comercialización	-----
7 INTERACCIONES MEDICAMENTOSAS	-----
7.1 Inhibidores de citocromo P450 3A4	-----
7.2 Inhibidores de monoaminoxidasa y antidepresivos tricíclicos	-----
7.3 Agentes bloqueantes del receptor beta-adrenérgico	-----
7.4 Diuréticos no ahorradores de potasio	-----
8 USO EN POBLACIONES ESPECÍFICAS	-----
8.1 Embarazo	-----
8.2 Lactancia	-----
8.4 Uso en pediatría	-----
8.5 Uso en geriatría	-----
8.6 Disfunción hepática	-----
8.7 Disfunción renal	-----
10 SOBREDOSIS	-----
10.1 Furoato de fluticasona	-----

10.2 Vilanterol -----

11 DESCRIPCIÓN -----

12 FARMACOLOGÍA CLÍNICA -----

12.1 Mecanismo de acción -----

12.2 Farmacodinamia -----

12.3 Farmacocinética -----

13 TOXICOLOGÍA NO CLÍNICA -----

13.1 Carcinogénesis, mutagénesis, alteración de la fertilidad -----

14 ESTUDIOS CLÍNICOS -----

14.1 Enfermedad pulmonar obstructiva crónica -----

14.2 Asma -----

16 PRESENTACIÓN/ALMACENAMIENTO Y MANIPULACIÓN -----

17 INFORMACIÓN DE ASESORAMIENTO PARA PACIENTES -----

*Las secciones o subsecciones omitidas de la información para prescribir completa no se incluyeron en la enumeración.

INFORMACIÓN PARA PRESCRIBIR COMPLETA -----

1 INDICACIONES Y USO -----

1.1 Tratamiento de mantenimiento de la enfermedad pulmonar obstructiva crónica -----

BREO ELLIPTA 100/25 está indicado para el tratamiento de mantenimiento a largo plazo, una vez por día, de la obstrucción al flujo de aire en pacientes con enfermedad pulmonar obstructiva crónica (EPOC), incluyendo bronquitis crónica y/o enfisema. BREO ELLIPTA 100/25 también está indicado para disminuir las exacerbaciones de EPOC en pacientes con antecedentes de exacerbaciones. BREO ELLIPTA 100/25 una vez por día es la única potencia indicada para el tratamiento de la EPOC. -----

Limitación del uso importante -----

BREO ELLIPTA NO está indicado para el alivio del broncoespasmo agudo. -----

1.2 Tratamiento del asma -----

BREO ELLIPTA está indicado para el tratamiento del asma una vez por día en pacientes de 18 años de edad o más. BREO ELLIPTA debe utilizarse en pacientes sin control adecuado con un medicamento para control del asma administrado por un período prolongado, como un corticosteroide inhalado (ICS) o cuya enfermedad justifica iniciar un tratamiento con un ICS y un agonista beta 2 de acción prolongada (LABA). -----

Limitación del uso importante -----

BREO ELLIPTA NO está indicado para el alivio del broncoespasmo agudo. -----

2 POSOLOGÍA Y ADMINISTRACIÓN -----

BREO ELLIPTA debe administrarse como 1 inhalación, una vez por día, por vía inhalatoria oral solamente. -----

BREO ELLIPTA debe utilizarse a la misma hora cada día. No utilizar BREO ELLIPTA más de 1 vez cada 24 horas. -----

Después de la inhalación el paciente debe enjuagar su boca con agua, sin tragarla, para ayudar a disminuir el riesgo de candidiasis orofaríngea. -----

No se recomienda la administración más frecuente o mayor cantidad de inhalaciones (más de 1 inhalación diaria) de la potencia prescrita de BREO ELLIPTA porque algunos pacientes tienen más probabilidades de experimentar efectos adversos con dosis mayores. Los pacientes que utilizan BREO ELLIPTA no deben utilizar LABA adicionales por ningún motivo. [Ver *Advertencias y Precauciones (5.3, 5.5, 5.8 5.12).*] -----

2.1 Enfermedad pulmonar obstructiva crónica -----

BREO ELLIPTA 100/25 debe administrarse como 1 inhalación, una vez por día. La dosis máxima recomendada es 1 inhalación de BREO ELLIPTA 100/25 una vez por día, la única potencia indicada para el tratamiento de la EPOC. -----

Si se produce disnea en el período comprendido entre las dosis debe tomarse un agonista beta 2 de acción corta (medicamento de rescate, por ejemplo, albuterol) para obtener alivio inmediato. -----

2.2 Asma -----

La posología inicial recomendada es BREO ELLIPTA 100/25 o BREO ELLIPTA 200/25 administrado como 1 inhalación una vez por día. -----

Cuando se selecciona la potencia de dosis inicial de BREO ELLIPTA se debe considerar la severidad de la enfermedad de los pacientes, basada en su tratamiento antiasmático previo, incluida la dosis de ICS, así como el control actual de los síntomas de asma y el riesgo de exacerbaciones futuras. -----

La dosis máxima recomendada es 1 inhalación de BREO ELLIPTA 200/25 una vez por día. -----

La mediana de tiempo hasta el comienzo del alivio, definida como un incremento de 100 ml con respecto a la media del volumen espiratorio forzado en 1 segundo (VEF₁), fue de 15 minutos aproximadamente después del comienzo del tratamiento. Los pacientes individuales experimentarán un tiempo hasta el comienzo del alivio, así como un grado de alivio, variables. -----

GlaxoSmithKline Argentina S.A. 20
Claudia A. Scassera
CO-DIRECTORA TÉCNICA M.P. 18464
APODERADA

Para los pacientes que no responden adecuadamente a BREO ELLIPTA 100/25, el aumento de la dosis a BREO ELLIPTA 200/25 puede brindar una mejoría adicional en el control del asma. -----

Si se producen síntomas de asma en el período comprendido entre las dosis debe tomarse un agonista beta 2 de acción corta (medicamento de rescate, por ejemplo, albuterol) para obtener alivio inmediato. -----

Si un régimen posológico previamente efectivo de BREO ELLIPTA no brinda una mejoría adecuada del control del asma, se debe reevaluar el régimen terapéutico y considerar otras opciones terapéuticas (por ejemplo, reemplazo de la potencia actual de BREO ELLIPTA por una potencia mayor, agregado de un ICS adicional, inicio de corticosteroides orales). -----

3 FORMAS FARMACÉUTICAS Y POTENCIAS -----

Polvo para inhalación: inhalador de plástico descartable de color gris claro y celeste que contiene 2 tiras blíster de aluminio laminado con polvo para inhalación oral solamente. Una tira contiene furoato de fluticasona (100 o 200 mcg por blíster) y la otra contiene vilanterol (25 mcg por blíster). -----

4 CONTRAINDICACIONES -----

El uso de BREO ELLIPTA está contraindicado en las siguientes afecciones: -----

- Tratamiento primario del estado asmático u otros episodios agudos de EPOC o asma cuando se requieran medidas intensivas [ver *Advertencias y Precauciones* 5.2)]. -----
- Hipersensibilidad severa a las proteínas de la leche o hipersensibilidad demostrada a furoato de fluticasona, vilanterol o cualquiera de los excipientes [ver *Advertencias y Precauciones* (5.11) *Descripción* (11)]. -----

5 ADVERTENCIAS Y PRECAUCIONES -----

5.1 Eventos serios relacionados con el asma - Hospitalizaciones, intubación, muerte -----

El uso de LABA como monoterapia (sin ICS) para el asma se asocia con mayor riesgo de muerte relacionada con asma [ver *Estudio Multicéntrico de Investigación de Salmeterol en Asma (SMART)*]. Los datos disponibles de estudios clínicos controlados también sugieren que el uso de LABA como monoterapia aumenta el riesgo de hospitalización relacionada con el asma en pacientes adolescentes y pediátricos. Estos hallazgos se consideran un efecto de clase de la monoterapia con LABA. Cuando se utilizan LABA

en una combinación de dosis fija con ICS, los datos de grandes estudios clínicos no muestran un aumento significativo del riesgo de eventos serios relacionados con el asma (hospitalizaciones, intubaciones, muerte) en comparación con los ICS solos (ver *Eventos serios relacionados con el asma con corticosteroides inhalados/agonistas beta 2 de acción prolongada*). -----
Eventos serios relacionados con el asma con corticosteroides inhalados/agonistas beta 2 de acción prolongada -----

Se realizaron cuatro (4) grandes estudios para evaluar la seguridad clínica, de 26 semanas de duración, aleatorizados, doble ciego, controlados con comparadores activos, para evaluar el riesgo de eventos serios relacionados con el asma cuando se utilizaron LABA en combinación de dosis fija con ICS en comparación con ICS solos en sujetos con asma. Tres (3) estudios incluyeron sujetos adultos y adolescentes de 12 años o más: 1 estudio comparó budesonida/formoterol con budesonida, otro comparó polvo para inhalación con propionato de fluticasona/salmeterol con polvo para inhalación con propionato de fluticasona y el tercero comparó furoato de mometasona/formoterol con furoato de mometasona. El cuarto estudio incluyó sujetos pediátricos de 4 a 11 años de edad y comparó polvo para inhalación con propionato de fluticasona/salmeterol con polvo para inhalación con propionato de fluticasona. El criterio de valoración primario de la seguridad para los cuatro estudios fueron los eventos serios relacionados con el asma (hospitalizaciones, intubaciones, muertes). Un comité de adjudicación cegado determinó si los eventos estaban relacionados con el asma. -----

Los tres estudios en adultos y adolescentes estaban diseñados para descartar un margen de riesgo de 2,0 y el estudio pediátrico, para descartar un margen de riesgo de 2,7. Cada estudio individual cumplió su objetivo preespecificado y demostró la no-inferioridad del ICS/LABA en comparación con el ICS solo. Un meta-análisis de los 3 estudios en adultos y adolescentes no reveló un aumento significativo del riesgo de un evento serio relacionado con el asma con la combinación de dosis fija de ICS/LABA en comparación con el ICS solo (Tabla 1). Estos estudios no fueron diseñados para descartar todo el riesgo de eventos

serios relacionados con el asma con ICS/LABA en comparación con el ICS. -----

Tabla 1. Meta-análisis de eventos serios relacionados con el asma en sujetos con asma de 12 años de edad o más -----

	ICS/LABA (n = 17.537) ^a	ICS (n = 17.552) ^a	ICS/LABA vs. ICS Índice de riesgo (IC 95%) ^b
Evento serio relacionado con el asma ^c	116	105	1,10 (0,85, 1,44)
Muerte relacionada con asma	2	0	
Intubación relacionada con asma (endotraqueal)	1	2	
Hospitalización relacionada con asma (permanencia ≥24 horas)	115	105	

ICS = corticosteroide inhalado, LABA = agonista beta 2 de acción prolongada. -----

^aSujetos aleatorizados que habían tomado al menos 1 dosis del medicamento del estudio. Para el análisis se utilizó el tratamiento planeado. -----

^bCalculado con un modelo de riesgos proporcionales de Cox para el tiempo transcurrido hasta el primer evento con estratificación de los riesgos basales por cada uno de los 3 estudios. -----

^cCantidad de sujetos con el evento producido dentro de los 6 meses posteriores al primer uso del medicamento del estudio o 7 días después de la última fecha del medicamento del estudio, cualquiera que fuera la fecha posterior. Los sujetos podían experimentar uno o más eventos, pero sólo el primero se contó para el análisis. Un comité de adjudicación independiente, único, cegado determinó si los eventos estaban relacionados con el asma. -----

El estudio de seguridad pediátrico incluyó 6.208 sujetos pediátricos de 4 a 11 años que recibieron ICS/LABA (polvo para inhalación con propionato de fluticasona/salmeterol) o ICS (polvo para inhalación con propionato de fluticasona). En este estudio, 27/3.107 (0,9%) sujetos aleatorizados a ICS/LABA y 21/3.101 (0,7%) sujetos aleatorizados a ICS experimentaron un evento serio relacionado con el asma. No se produjeron muertes o intubaciones relacionadas con el asma. La combinación de ICS/LABA no exhibió un riesgo

significativamente elevado de eventos serios relacionados con el asma en comparación con el ICS sobre la base del margen de riesgo pre-especificado (2,7), con un índice de riesgo estimado para el tiempo hasta el primer evento de 1,29 (IC 95%: 0,73, 2,27). -----

Estudio Multicéntrico de Investigación de Salmeterol en Asma (SMART) -----

Un estudio estadounidense controlado con placebo, de 28 semanas, que comparó la seguridad de salmeterol con un placebo, cada uno de ellos agregado al tratamiento habitual para el asma, informó un aumento de las muertes relacionadas con el asma en sujetos que recibieron salmeterol 13/13.176 contra 3/13.179 en sujetos tratados con placebo; riesgo relativo: 4,37 [IC 95%: 1,25, 15,34]). No se requirió el uso de ICS en el estudio SMART. El mayor riesgo de muerte relacionada con asma se considera un efecto de clase de la monoterapia con LABA. -----

5.2 Deterioro de la enfermedad y episodios agudos -----

No debe iniciarse la administración de BREO ELLIPTA a pacientes durante episodios de EPOC o asma que se deterioran rápidamente o potencialmente fatales. No se estudió BREO ELLIPTA en sujetos con EPOC o asma que se deterioran agudamente. No es adecuado iniciar el tratamiento con BREO ELLIPTA en este contexto. -----

La EPOC puede deteriorarse en forma aguda en un período de horas o crónicamente a lo largo de varios días o más. Si BREO ELLIPTA 100/25 ya no controla los síntomas de broncoconstricción, el agonista beta 2 de acción corta inhalado es menos efectivo o el paciente necesita más agonista beta 2 de acción corta que lo habitual, estos podrían ser indicadores de deterioro de la enfermedad. En este contexto, se deben reevaluar el paciente y el régimen de tratamiento de la EPOC de inmediato. Para la EPOC, no es adecuado aumentar la dosis diaria de BREO ELLIPTA 100/25 en esta situación. -----

El aumento del uso de agonistas beta 2 de acción corta inhalados es un marcador de deterioro del asma. En esta situación, el paciente requiere reevaluación inmediata del régimen de tratamiento, considerando especialmente la posible necesidad de reemplazar la potencia de BREO ELLIPTA que se está utilizando por una mayor, agregar ICS adicionales o iniciar el tratamiento con corticosteroides sistémicos. Los pacientes no deben utilizar más de 1 inhalación de BREO ELLIPTA una vez por día. -----

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

24

-140-

No se debe utilizar BREO ELLIPTA para aliviar síntomas agudos, es decir, como terapia de rescate para el tratamiento de episodios agudos de broncoespasmo. No se ha estudiado BREO ELLIPTA para el alivio de síntomas agudos y no deben administrarse dosis adicionales para este fin. Los síntomas agudos deben tratarse con un agonista beta 2 de acción corta inhalado. -----

Al comenzar el tratamiento con BREO ELLIPTA, se debe indicar a los pacientes que han estado tomando agonistas beta 2 de acción corta por vía oral o inhalados en forma regular (por ejemplo, 4 veces por día) que discontinúen el uso regular de estos fármacos y que los utilicen solamente para el alivio sintomático de los síntomas respiratorios agudos. Cuando se prescribe BREO ELLIPTA, el profesional de la salud también debe prescribir un agonista beta 2 de acción corta inhalado e indicarle al paciente cómo utilizarlo. -----

5.3 Uso excesivo de BREO ELLIPTA y uso con otros agonistas beta 2 de acción prolongada -----

No se debe utilizar BREO ELLIPTA con una frecuencia mayor que la recomendada, en dosis más elevadas que las recomendadas o junto con otros medicamentos que contienen LABA, porque podría producirse una sobredosis. Se informaron efectos cardiovasculares clínicamente significativos y casos fatales en asociación con el uso excesivo de fármacos simpaticomiméticos inhalados. Los pacientes que utilicen BREO ELLIPTA no deben utilizar otro medicamento que contenga LABA (por ejemplo, salmeterol, fumarato de formoterol, tartrato de arformoterol, indacaterol) por ningún motivo. -----

5.4 Efectos locales de los corticosteroides inhalados -----

En estudios clínicos se produjeron infecciones localizadas en la cavidad bucal y la faringe por *Candida albicans* en sujetos tratados con BREO ELLIPTA. Cuando se producen estas infecciones deben tratarse con antifúngicos locales o sistémicos (es decir, por vía oral) adecuados mientras continúa el tratamiento con BREO ELLIPTA, pero en ocasiones es necesario interrumpirlo. Se debe aconsejar al paciente que enjuague su boca con agua, sin tragarla, después de la inhalación para ayudar a disminuir el riesgo de candidiasis orofaríngea. -----

5.5 Neumonía -----

Se observó aumento de la incidencia de neumonía en sujetos con EPOC que recibieron BREO ELLIPTA 100/25 en estudios

clínicos. También se observó una mayor incidencia de neumonías que llevaron a la hospitalización. En algunas incidencias, estos eventos de neumonía fueron fatales. Los médicos deben permanecer atentos ante el posible desarrollo de neumonía en pacientes con EPOC porque las manifestaciones clínicas de estas infecciones se superponen con los síntomas de exacerbaciones de la EPOC. -----

En estudios replicados de 12 meses de duración en 3.255 sujetos con EPOC moderada a severa que habían experimentado una exacerbación de su enfermedad en el último año se informó una mayor incidencia de neumonía en sujetos que recibieron furoato de fluticasona/vilanterol 50 mcg/25 mcg: 6% (48 de 820 sujetos); BREO ELLIPTA 100/25: 6% (51 de 806 sujetos) o BREO ELLIPTA 200/25: 7% (55 de 811 sujetos) que en los sujetos que recibieron vilanterol 25 mcg: 3% (27 de 818 sujetos). No se produjeron casos de neumonías fatales en sujetos que recibieron vilanterol o furoato de fluticasona/vilanterol 50 mcg/25 mcg. Se produjo una neumonía fatal en 1 sujeto que recibió BREO ELLIPTA 100/25 y en 7 sujetos que recibieron BREO ELLIPTA 200/25 (<1% para cada grupo de tratamiento). -----

En un estudio de mortalidad, con una mediana de duración del tratamiento de 1,5 años en 16.568 sujetos con EPOC moderada y enfermedad cardiovascular, la tasa de incidencia anualizada de neumonía fue de 3,4 por 100 pacientes-años para BREO ELLIPTA 100/25, 3,2 para placebo, 3,3 para furoato de fluticasona 100 mcg y 2,3 para vilanterol 25 mcg. Se produjeron muertes durante al tratamiento adjudicadas y debidas a neumonía en 13 sujetos que recibieron BREO ELLIPTA 100/25, 9 sujetos que recibieron placebo, 10 sujetos que recibieron furoato de fluticasona 100 mcg y 6 sujetos que recibieron vilanterol 25 mcg (<0,2 por 100 pacientes-años para cada grupo de tratamiento). ---

5.6 Inmunosupresión -----

Las personas que utilizan fármacos que suprimen el sistema inmunitario son más susceptibles a las infecciones que las personas sanas. Por ejemplo, la varicela y el sarampión pueden tener un curso más grave o incluso fatal en los niños o adultos susceptibles que utilizan corticosteroides. En los niños o adultos que no hubiesen padecido estas enfermedades o sin las inmunizaciones adecuadas se debe prestar especial atención a evitar la exposición. Se desconoce cómo la dosis, la vía y la duración de la administración de corticosteroides afectan el riesgo de

GlaxoSmithKline Argentina S.A.
Claudia A. Scasserra
CO-DIRECTORA TÉCNICA M.P. 16464
APODERADA

26

- 142 -

desarrollar una infección diseminada. Tampoco se conoce la contribución a ese riesgo de la enfermedad subyacente y/o del tratamiento previo con corticosteroides. Si un paciente se expone a varicela puede indicarse profilaxis con inmunoglobulina contra varicela zóster (VZIG). Si un paciente se expone al sarampión puede indicarse profilaxis con inmunoglobulina de banco (IG) intramuscular. (Ver la información para prescribir VZIG e IG completa en los respectivos prospectos de los envases). Si se produce varicela puede considerarse el tratamiento con agentes antivirales. -----

Los ICS deben utilizarse con precaución o evitarse en pacientes con infecciones tuberculosas del tracto respiratorio activas o latentes, infecciones fúngicas, bacterianas, virales o parasitarias sistémicas o con herpes simple ocular. -----

5.7 Transferencia de pacientes del tratamiento sistémico con corticosteroides -----

Se requiere especial cuidado para pacientes que han cambiado del tratamiento con corticosteroides con actividad sistémica por ICS porque se produjeron muertes por insuficiencia suprarrenal en pacientes con asma durante y después del cambio de corticosteroides sistémicos por los ICS disponibles con menor actividad sistémica. Después de la discontinuación de los corticosteroides sistémicos se requieren varios meses hasta la recuperación de la función hipotalámica-hipofisaria-suprarrenal (HHS) -----

Los pacientes que previamente se encontraban en mantenimiento con 20 mg de prednisona o más (o dosis equivalentes) serían los más susceptibles, en particular cuando los corticosteroides sistémicos se han retirado casi por completo. Durante este período de supresión HHS, los pacientes pueden exhibir signos y síntomas de insuficiencia suprarrenal cuando se exponen a traumatismos, cirugía o infecciones (en particular gastroenteritis) u otras afecciones asociadas con pérdida severa de electrolitos. Aunque BREO ELLIPTA puede controlar los síntomas de EPOC o asma durante estos episodios, en las dosis recomendadas suministra cantidades fisiológicas de glucocorticoides por debajo de lo normal sistémicamente y NO proporciona la actividad mineralocorticoide necesaria para hacer frente a estas emergencias -----

Durante períodos de estrés, una exacerbación severa de EPOC o un ataque severo de asma, se debe indicar a los pacientes

que hubiesen discontinuado los corticosteroides sistémicos que reanuden el tratamiento con corticosteroides orales (en grandes dosis) de inmediato y que se comuniquen con sus médicos para recibir instrucciones adicionales. También se debe indicar a estos pacientes que lleven consigo una tarjeta de advertencia indicando que podrían requerir corticosteroides sistémicos suplementarios durante períodos de estrés, de exacerbación severa de EPOC o un ataque severo de asma. -----

En los pacientes que requieran corticosteroides orales debe suspenderse lentamente el uso de corticosteroides sistémicos después del cambio a BREO ELLIPTA. Es posible lograr la reducción de la dosis de prednisona mediante la disminución de la dosis diaria en 2,5 mg por semana durante el tratamiento con BREO ELLIPTA. Se deben controlar cuidadosamente la función pulmonar (VEF₁ o flujo espiratorio pico), el uso de agonistas beta y los síntomas de EPOC o asma durante la discontinuación de los corticosteroides orales. Además, se deben observar lo pacientes para detectar signos y síntomas de insuficiencia suprarrenal, como fatiga, lasitud, debilidad, náuseas y vómitos e hipotensión. -----

El cambio del tratamiento con corticosteroides sistémicos por BREO ELLIPTA podría desenmascarar afecciones alérgicas previamente suprimidas por los corticosteroides sistémicos (por ejemplo, rinitis, conjuntivitis, eccema, artritis, afecciones eosinofílicas). -----

Durante el retiro de los corticosteroides orales, algunos pacientes podrían experimentar síntomas de abstinencia de corticosteroides con actividad sistémica (por ejemplo, dolor articular y/o muscular, lasitud, depresión) a pesar del mantenimiento o incluso la mejoría de la función respiratoria). -----

5.8 Hiper corticismo y supresión suprarrenal -----

El furoato de fluticasona inhalado se absorbe hacia la circulación y puede tener actividad sistémica. No se observan efectos del furoato de fluticasona sobre el eje HHS con las dosis terapéuticas de BREO ELLIPTA. Sin embargo, si se excede la dosis recomendada o se administra en forma concomitante con un inhibidor potentes del citocromo P450 3A4 (CYP3A4) puede producir disfunción HHS [ver Advertencias y precauciones (5.9), Interacciones farmacológicas (7.1)]. -----

Debido a la posibilidad de absorción sistémica significativa de ICS en pacientes sensibles, se deben observar cuidadosamente los pacientes tratados con BREO ELLIPTA para detectar cualquier evidencia de efectos sistémicos de los corticosteroides. Se debe proceder con especial cuidado en la observación de pacientes durante períodos posoperatorios o de estrés para detectar evidencias de respuesta suprarrenal inadecuada. -----
Es posible que se produzcan efectos de corticosteroides sistémicos como hipercorticismismo y supresión suprarrenal (incluyendo crisis suprarrenal) en un pequeño número de pacientes sensibles a estos efectos. En estos casos, se deberá disminuir lentamente la dosis de BREO ELLIPTA, de acuerdo con los procedimientos aceptados para disminuir los corticosteroides sistémicos y otros tratamientos para el manejo de la EPOC o los síntomas de asma. -----

5.9 Interacciones farmacológicas con inhibidores potentes del citocromo P450 3A4 -----

Se debe proceder con precaución cuando se considera la administración concomitante de BREO ELLIPTA con ketoconazol y otros inhibidores potentes de CYP3A4 conocidos (por ejemplo, ritonavir, claritromicina, conivaptán, indinavir, itraconazol, lopinavir, nefazodona, nelfinavir, saquinavir, telitromicina, troleandomicina, voriconazol) porque pueden producirse aumentos de los efectos adversos del corticosteroide sistémico y cardiovasculares [ver *Interacciones farmacológicas (7.1), Farmacología clínica (12.3)*]. -----

5.10 Broncoespasmo paradójico -----

Como se observa con otros medicamentos inhalados, BREO ELLIPTA puede producir un broncoespasmo paradójico, potencialmente fatal. Si se produce broncoespasmo paradójico después de la administración de BREO ELLIPTA, se debe tratar de inmediato con un broncodilatador inhalado de acción corta; BREO ELLIPTA debe discontinuarse de inmediato e indicarse un tratamiento alternativo. -----

5.11 Reacciones de hipersensibilidad, incluyendo anafilaxia

Pueden producirse reacciones de hipersensibilidad como anafilaxia, angioedema, erupción y urticaria después de la administración de BREO ELLIPTA. Se debe discontinuar la administración de BREO ELLIPTA si se producen tales reacciones. Se informaron reacciones anafilácticas en pacientes con alergia severa a las proteínas de la leche después de la inhalación de otros medicamentos en polvo que

contengan lactosa; por lo tanto, los pacientes con alergia severa a las proteínas de la leche no deben utilizar BREO ELLIPTA [ver Contraindicaciones (4)]. -----

5.12 Efectos cardiovasculares -----

Como otros agonistas beta 2, vilanterol puede producir un efecto cardiovascular clínicamente significativo en algunos pacientes, indicado por aumentos de la frecuencia del pulso, de la presión arterial sistólica o diastólica y también, arritmias cardíacas, como taquicardia supraventricular y extrasístoles. Si se producen estos efectos podría ser necesario discontinuar la administración de BREO ELLIPTA. Además, se informó que los agonistas beta producen cambios electrocardiográficos, como aplanamiento de la onda T, prolongación del intervalo QTc y depresión del segmento ST, aunque se desconoce la significación clínica de estos hallazgos. Se informaron casos fatales en asociación con el uso excesivo de fármacos simpaticomiméticos inhalados. -----

En sujetos sanos, las dosis elevadas de furoato de fluticasona/vilanterol inhalado (4 veces la dosis recomendada de vilanterol, que representa una exposición sistémica 12 o 10 veces mayor que la observada en sujetos con EPOC o asma, respectivamente, se asociaron con prolongación clínicamente significativa del intervalo QTc, que tiene el potencial de producir arritmias ventriculares. Por lo tanto, BREO ELLIPTA, como otras aminas simpaticomiméticas, deben utilizarse con precaución en pacientes con trastornos cardiovasculares, en especial insuficiencia coronaria, arritmias cardíacas e hipotensión. En un estudio de mortalidad con una mediana de duración del tratamiento de 1,5 años en 16.568 sujetos con EPOC moderada y enfermedad cardiovascular, la tasa de incidencia anualizada de eventos cardiovasculares adjudicados (indicador compuesto de infarto de miocardio, accidente cerebrovascular, angina inestable, ataque isquémico transitorio o muerte durante el tratamiento debida a eventos cardiovasculares) fue de 2,5 por 100 pacientes-años para BREO ELLIPTA 100/25, 2,7 para placebo, 2,4 para furoato de fluticasona 100 mcg y 2,6 para vilanterol 25 mcg. Se produjeron muertes adjudicadas durante el tratamiento debidas a eventos cardiovasculares en 82 sujetos que recibieron BREO ELLIPTA 100/25, 86 sujetos que recibieron placebo, 80 sujetos que recibieron furoato de fluticasona 100 mcg y 90 sujetos que recibieron vilanterol

GlaxoSmithKline Argentina S.A. 30
Claudia A. Scasserra
CO-DIRECTORA TÉCNICA M.P. 18464
APODERADA

25 mcg (la tasa de incidencia anualizada varió entre 1,2 y 1,3 por 100 pacientes-años para los grupos de tratamiento.

5.13 Disminución de la densidad mineral ósea -----

Se observó disminución de la densidad mineral ósea (DMO) con la administración prolongada de productos que contienen ICS. Se desconoce la significación clínica de los pequeños cambios en la DMO en lo que respecta a las consecuencias a largo plazo, como fracturas. Se deben controlar los pacientes con factores de riesgo mayores para la disminución del contenido mineral óseo, como inmovilización prolongada, antecedente familiar de osteoporosis, estado posmenopáusico, tabaquismo, edad avanzada, mala nutrición o uso crónico de fármacos que podrían disminuir la masa ósea (por ejemplo, anticonvulsivos, corticosteroides orales) y tratarse según los estándares de atención establecidos. Dado que los pacientes con EPOC a menudo tienen múltiples factores de riesgo para la disminución de la DMO se recomienda medirla antes de iniciar la administración de BREO ELLIPTA y periódicamente a partir de entonces. Si se observan disminuciones significativas de la BMO y aún se considera médicamente importante la administración de BREO ELLIPTA para el tratamiento de la EPOC de ese paciente, se debe considerar firmemente el uso de un medicamento para el tratamiento preventivo de la osteoporosis. -----

En estudios replicados de 12 meses en 3.255 sujetos con EPOC moderada a severa se informaron fracturas óseas en 2% de los sujetos que recibieron la combinación de furoato de fluticasona/vilanterol (50 mcg/25 mcg: 2% [14 de 820 sujetos]; 100 mcg/25 mcg: 2% [19 de 806 sujetos] o 200 mcg/25 mcg: 2% [14 de 811 sujetos]) en comparación con <1% de los sujetos que recibieron vilanterol 25 mcg solo (8 de 818 sujetos). -----

Se observaron hallazgos similares en el estudio de mortalidad con una mediana de la duración del tratamiento de 1,5 años en 16.568 sujetos con EPOC moderada y enfermedad cardiovascular. -----

5.14 Glaucoma y cataratas -----

Se informaron glaucoma, aumento de la presión intraocular y cataratas en pacientes con EPOC o asma después de la administración a largo plazo de ICS. Considerar la derivación a un oftalmólogo en pacientes que presentan síntomas oculares o utilizan BREO ELLIPTA por períodos prolongados. -----

5.15 Afecciones coexistentes -----

Como todos los medicamentos que contienen amins simpaticomiméticas, BREO ELLIPTA se debe utilizar con precaución en pacientes con trastornos convulsivos o tirotoxicosis y en aquellos con respuestas inusuales a las amins simpaticomiméticas. Se informó que las dosis del agonista del receptor adrenérgico beta 2 relacionado albuterol, cuando se administran por vía intravenosa, agravan cuadros preexistentes de diabetes mellitus y cetoacidosis. -----

5.16 Hiperglucemia e hipocalemia -----

Se informaron aumentos de los niveles de glucemia con BREO ELLIPTA. Esto se debe considerar en pacientes con antecedentes o con factores de riesgo para diabetes mellitus [ver Reacciones adversas (6.3)]. -----

Los medicamentos beta-adrenérgicos pueden producir hipocalemia significativa en algunos pacientes, posiblemente a través de derivaciones intracelulares, que tiene el potencial de producir efectos adversos cardiovasculares. La disminución del potasio sérico por lo general es transitoria y no requiere suplementación. En estudios clínicos que evaluaron a BREO ELLIPTA en sujetos con EPOC o asma no se observaron evidencias de un efecto del tratamiento sobre el potasio sérico. -----

5.17 Efecto sobre el crecimiento -----

Los corticosteroides inhalados por vía oral pueden causar una disminución de la velocidad de crecimiento cuando se administran a niños y adolescentes. [Ver Uso en poblaciones específicas (8.4)]. -----

6 REACCIONES ADVERSAS -----

El uso de LABA puede dar lugar a lo siguiente: -----

- Eventos serios relacionados con el asma - hospitalizaciones, intubaciones, muerte [ver Advertencias y precauciones (5.1)]. -----

- Efectos cardiovasculares [ver Advertencias y precauciones (5.12)]. -----

El uso de corticosteroides sistémicos y locales puede dar como resultado lo siguiente: -----

- Infección por *Candida albicans* [ver Advertencias y precauciones (5.4)]. -----

- Aumento del riesgo de neumonía en EPOC [ver Advertencias y Precauciones (5.5)]. -----

- Inmunosupresión [ver Advertencias y Precauciones (5.6)]. -----

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

- Hiper corticismo y supresión suprarrenal [ver Advertencias y Precauciones (5.8)]. -----
- Disminución de la densidad mineral ósea [ver Advertencias y precauciones (5.13)]. -----

Debido a que los estudios clínicos se realizan en condiciones muy variables, las tasas de reacciones adversas observadas en los estudios clínicos de un fármaco no pueden compararse directamente con las tasas de estudios clínicos de otro fármaco y podrían no reflejar las tasas observadas en la práctica. -----

6.1 Experiencia en estudios clínicos sobre enfermedad pulmonar obstructiva crónica -----

El programa clínico para BREO ELLIPTA incluyó a más de 24.000 sujetos con EPOC en dos estudios de función pulmonar de 6 meses de duración. Un total de 6.174 sujetos con EPOC recibieron al menos 1 dosis de BREO ELLIPTA 100/25 y 1.087 recibieron una potencia mayor de furoato de fluticasona/vilanterol. Los datos de seguridad que se describen a continuación están basados en los estudios confirmatorios de 6 y 12 meses. Las reacciones adversas observadas en los otros estudios fueron similares a las informadas en los estudios confirmatorios. -----

Estudios de 6 meses -----

La incidencia de reacciones adversas asociadas con BREO ELLIPTA 100/25 en la Tabla 2 se basa en 2 estudios clínicos controlados con placebo, de 6 meses de duración (Estudios 1 y 2; n = 1.224 y n = 1.030, respectivamente). De los 2.254 sujetos, 70% eran varones y 84%, caucásicos. Tenían una media de edad de 62 años y un antecedente de tabaquismo promedio de 44 paquetes-años; 54% se identificaron como fumadores actuales. En la selección, el porcentaje previsto de VEF₁ post-broncodilatador fue de 48% (rango: 14% a 87%), la media de la relación VEF₁ post-broncodilatador/capacidad vital forzada (CVF) fue de 47% (rango: 17% a 88%) y el porcentaje de reversibilidad medio fue de 14% (rango: -41% a 152%). -----

Los sujetos recibieron 1 inhalación una vez por día de los siguientes: BREO ELLIPTA 100/25, BREO ELLIPTA 200/25, furoato de fluticasona/vilanterol 50 mcg/25 mcg, furoato de fluticasona 100 mcg, furoato de fluticasona 200 mcg, vilanterol 25 mcg o placebo. -----

Tabla 2. Reacciones adversas con BREO ELLIPTA 100/25 con incidencia \geq 3% y más frecuentes que con Placebo en sujetos con enfermedad pulmonar obstructiva crónica -----

Reacción adversa	BREO ELLIPTA 100/25 (n = 410) %	Vilanterol 25 mcg (n = 408) %	Furoato de fluticasona 100 mcg (n = 410) %	Placebo (n = 412) %
Infecciones e infestaciones				
Rinofaringitis	9	10	8	8
Infección del tracto respiratorio superior	7	5	4	3
Candidiasis orofaríngea ^a	5	2	3	2
Trastornos del sistema nervioso central				
Cefalea	7	9	7	5

^a Incluye candidiasis de la cavidad bucal, candidiasis orofaríngea, candidiasis y orofaringitis fúngica. -----
Estudios de 12 meses -----

Los datos de seguridad a largo plazo se basan en dos estudios de 12 meses (Estudios 3 y 4; n = 1.633 y n = 1.622, respectivamente). Los estudios 3 y 4 incluyeron 3.255 sujetos, de los cuales 57% eran varones y 85% eran caucásicos. Tenían una media de edad de 64 años y un antecedente de tabaquismo promedio de 46 paquetes-años; 44% se identificaban como fumadores actuales. En la selección, el porcentaje previsto de VEF₁ post-broncodilatador fue 45% (rango: 12% a 91%) y la media de la relación VEF₁ post-broncodilatador/CVF fue de 46% (rango: 17% a 81%), lo que indicaba que la población de sujetos tenían obstrucción al flujo aéreo moderadamente a muy severamente alterada. Los sujetos recibieron 1 inhalación una vez por día de los siguientes: BREO ELLIPTA 100/25, BREO ELLIPTA 200/25, furoato de fluticasona/vilanterol 50 mcg/25 mcg o vilanterol 25 mcg. Además de las reacciones que se muestran en la Tabla 2, las reacciones adversas producidas en ≥3% de los sujetos tratados con BREO ELLIPTA 100/25 (n = 806) durante 12 meses incluyeron dolor de espalda, neumonía [ver Advertencias y precauciones (5.5)], bronquitis, sinusitis,

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

34

-150-

tos, dolor orofaríngeo, artralgia, gripe, faringitis y
pirexia. -----

Estudio de mortalidad -----

Están disponibles los datos de seguridad de un estudio de mortalidad en sujetos con EPOC moderada (limitación moderada al flujo aéreo [VEF₁ previsto $\geq 50\%$ y $\leq 70\%$]) con antecedentes o con riesgo de enfermedad cardiovascular y tratados hasta por 4 años (mediana de la duración del tratamiento de 1,5 años). El estudio incluyó 16.568 sujetos, 4.140 de los cuales recibieron BREO ELLIPTA 100/25. Además de los eventos en los estudios de EPOC que se muestran en la Tabla 2, las reacciones adversas que se producen en $\geq 3\%$ de los sujetos tratados con BREO ELLIPTA 100/25 y más frecuentes que con placebo incluyeron neumonía, dolor de espalda, hipertensión y gripe. -----

6.2 Experiencia en estudios clínicos sobre asma -----

Se estudió BREO ELLIPTA para el tratamiento del asma en 18 estudios controlados (11 con placebo), doble ciego, de grupos paralelos, de 4 a 76 semanas de duración, que incluyeron a 9.969 sujetos con asma BREO ELLIPTA 100/25 se estudió en 2.369 sujetos y BREO ELLIPTA 200/25, en 956 sujetos. Aunque en estos estudios se incluyeron sujetos de 12 a 17 años, BREO ELLIPTA no ha sido aprobado para utilizar en este grupo etario [ver *Uso en poblaciones específicas* (8.4)]. Los datos de seguridad que se describen a continuación se basan en dos estudios de eficacia de 12 semanas, uno de eficacia de 24 semanas y 2 estudios a largo plazo. -----

Estudios de 12 semanas -----

El Estudio 1 tuvo una duración de 12 semanas y evaluó la eficacia de BREO ELLIPTA 100/25 en sujetos adultos y adolescentes con asma en comparación con furoato de fluticasona 100 mcg y placebo. De los 609 sujetos, 58% eran mujeres y 84% eran caucásicos; la media de edad fue de 40 años. La incidencia de reacciones adversas asociadas con BREO ELLIPTA 100/25 se presenta en la Tabla 3. -----

Tabla 3. Reacciones adversas con BREO ELLIPTA 100/25 con incidencia $\geq 2\%$ y más frecuentes que con Placebo en sujetos con asma -----

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

Reacción adversa	BREO ELLIPTA 100/25 (n = 201) %	Furoato de fluticasona 100 mcg (n = 205) %	Placebo (n = 203) %
Infecciones e infestaciones			
Rinofaringitis	10	7	7
Candidiasis oral ^a	2	2	0
Trastornos del sistema nervioso			
Cefalea	5	4	4
Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos			
Dolor	2	2	1
orofaríngeo			
Disfonía	2	1	0

^a Incluye candidiasis de la cavidad bucal y orofaríngea.---

El Estudio 2 tuvo una duración de 12 semanas que evaluó la eficacia de BREO ELLIPTA 100/25, BREO ELLIPTA 200/25 y furoato de fluticasona 100 mcg en sujetos adolescentes y adultos con asma. El estudio no tuvo una rama placebo. De los 1.039 sujetos, 60% eran mujeres y 88% eran caucásicos; la media de edad fue de 46 años. Las incidencias de reacciones adversas asociadas con BREO ELLIPTA 100/25 y con BREO ELLIPTA 200/25 se presentan en la Tabla 4. -----

Tabla 4. Reacciones adversas con BREO ELLIPTA 100/25 y BREO ELLIPTA 200/25 con una incidencia $\geq 2\%$ en sujetos con asma (Estudio 2) -----

Reacción adversa	BREO ELLIPTA 200/25 (n = 346) %	BREO ELLIPTA 100/25 (n = 346) %	Furoato de fluticasona 100 mcg (n = 347) %
Trastornos del sistema nervioso			
Cefalea	8	8	9
Infecciones e infestaciones			
Rinofaringitis	7	6	7
Gripe	3	3	1
Infección del tracto respiratorio superior	2	2	3
Sinusitis	2	1	<1
Bronquitis	2	<1	2
Trastornos torácicos y mediastínicos			
Dolor	2	2	1
orofaríngeo			
Tos	1	2	1

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

36

Estudio de 24 semanas -----

El Estudio 3 tuvo una duración de 24 semanas y evaluó la eficacia de BREO ELLIPTA 200/25 una vez por día, furoato de fluticasona 200 mcg una vez por día y propionato de fluticasona 500 mcg dos veces por día en sujetos adultos y adolescentes con asma. De los 586 sujetos, 59% eran mujeres y 84% eran caucásicos; la media de edad fue de 46 años. Este estudio no tuvo una rama placebo. Además de las reacciones que se muestran en las Tablas 3 y 4, las reacciones adversas producidas en $\geq 2\%$ de los sujetos tratados con BREO ELLIPTA 200/25 incluyeron infección viral del tracto respiratorio, faringitis, pirexia y artralgia. -

Estudio de 12 meses -----

Los datos de seguridad a largo plazo se basan en un estudio de 12 meses que evaluó la seguridad de BREO ELLIPTA 100/25 una vez por día (n = 201), BREO ELLIPTA 200/25 una vez por día (n = 202) y propionato de fluticasona 500 mcg dos veces por día (n = 100) en sujetos adolescentes y adultos con asma (Estudio 4). En total, 63% de los sujetos eran mujeres y 67%, caucásicos. La media de edad fue de 39 años; los adolescentes (de 12 a 17 años) constituían un 16% de la población. Además de las reacciones que se presentan en las Tablas 3 y 4, las reacciones adversas que se produjeron en $\geq 2\%$ de los sujetos tratados con BREO ELLIPTA 100/25 o BREO ELLIPTA 200/25 durante 12 meses incluyeron pirexia, dolor de espalda, extrasístoles, dolor abdominal superior, infección del tracto respiratorio, rinitis alérgica, faringitis, rinitis, artralgia, extrasístoles ventriculares, sinusitis aguda y neumonía. -----

Estudio de exacerbaciones -----

En un estudio de 24 a 76 semanas, los sujetos recibieron BREO ELLIPTA 100/25 (n = 1.009) o furoato de fluticasona 100 mcg (n = 1.010) (Estudio 5). Los sujetos que participaron en este estudio tenían antecedentes de 1 exacerbación de asma o más que requirió tratamiento con corticosteroides orales/sistémicos o que consultaron a un departamento de emergencias u hospitalización para el tratamiento del asma en el año previo al ingreso al estudio. En total, 67% de los sujetos eran mujeres y 73%, caucásicos; la media de edad fue de 42 años (los adolescentes a 12 a 17 años constituían el 14% de la población). Aunque en este estudio se incluyeron sujetos de 12 a 17 años, BREO ELLIPTA no ha sido aprobado para utilizar en este grupo etario [ver *Uso en Poblaciones*

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

específicas (8.4)]. Se produjeron hospitalizaciones relacionadas con el asma en 10 sujetos (1%) tratados con BREO ELLIPTA 100/25 en comparación con 7 sujetos (0,7%) tratados con furoato de fluticasona 100 mcg. Entre los sujetos de 12 a 17 años de edad se produjeron hospitalizaciones relacionadas con el asma en 4 sujetos (2,6%) tratados con BREO ELLIPTA 100/25 (n = 151) en comparación con ningún sujeto del grupo tratado con furoato de fluticasona 100 mcg (n = 130). En este estudio no se produjeron muertes ni intubaciones relacionadas con el asma. -----

6.3 Experiencia post-comercialización -----

Además de las reacciones adversas informadas en estudios clínicos se identificaron las siguientes reacciones adversas durante el uso de BREO ELLIPTA posterior a la aprobación. Debido a que estas reacciones se informan voluntariamente en una población de tamaño incierto, no siempre es posible calcular de manera confiable su frecuencia o establecer una relación causal con la exposición al fármaco. Estos eventos fueron seleccionados para incluirlos por su gravedad, por la frecuencia de su notificación, por una conexión causal con BREO ELLIPTA o por una combinación de estos factores. -----

Trastornos cardíacos -----

Palpitaciones, taquicardia. -----

Trastornos del sistema inmunitario -----

Reacciones de hipersensibilidad, incluyendo anafilaxia, angioedema, erupción y urticaria. -----

Trastornos metabólicos y nutricionales -----

Hiperglucemia -----

Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conjuntivo ----

Espasmos musculares -----

Trastornos del sistema nervioso -----

Temblor -----

Trastornos psiquiátricos -----

Nerviosismo -----

Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos -----

Broncoespasmo paradójico. -----

7 INTERACCIONES FARMACOLÓGICAS -----

7.1 Inhibidores del Citocromo P450 3A4 -----

Furoato de fluticasona y vilanterol, los componentes individuales de BREO ELLIPTA, son sustratos de CYP3A4. La administración concomitante del inhibidor potente de ketoconazol aumenta la exposición sistémica a furoato de

GlaxoSmithKline Argentina S.A.
Claudia A. Scasserra
CO-DIRECTORA TÉCNICA M.P. 18454
APODERADA

38

- 154 -

fluticasona y vilanterol. Se debe proceder con precaución cuando se considera la administración concomitante de BREO ELLIPTA con ketoconazol y otros inhibidores potentes de CYP3A4 conocidos (por ejemplo, ritonavir, claritromicina, conivaptán, indinavir, itraconazol, lopinavir, nefazodona, nelfinavir, saquinavir, telitromicina, troleandomicina, voriconazol) [ver Advertencias y precauciones (5.9), Farmacología clínica (12.3)]. -----

7.2 Inhibidores de monoaminoxidasa y antidepresivos tricíclicos -----

El vilanterol, como otros agonistas beta₂, debe administrarse con extrema precaución a pacientes que se encuentran en tratamiento con inhibidores de la monoaminoxidasa, antidepresivos tricíclicos o fármacos conocidos que prolongan el intervalo QTc o dentro de las 2 semanas de la discontinuación de estos agentes, porque estos agentes pueden potenciar el efecto de los agonistas adrenérgicos sobre el sistema cardiovascular. Los fármacos conocidos que prolongan el intervalo QTc aumentan el riesgo de arritmias ventriculares. -----

7.3 Agentes bloqueantes del receptor beta-adrenérgico -----

Los beta-bloqueantes no solo bloquean el efecto pulmonar de los agonistas beta, como el vilanterol, un componente de BREO ELLIPTA, sino que también pueden producir broncoespasmo severo en pacientes con EPOC o asma. Por lo tanto, los pacientes con EPOC o asma normalmente no deben tratarse con beta-bloqueantes. Sin embargo, en ciertas circunstancias tal vez no habrá alternativas aceptables al uso de agentes bloqueantes beta-adrenérgicos para estos pacientes; podría considerarse el uso de beta-bloqueantes cardiosselectivos, aunque deben administrarse con precaución. -----

7.4 Diuréticos no ahorradores de potasio -----

Los cambios electrocardiográficos y/o la hipocalcemia resultante de la administración de diuréticos no ahorradores de potasio (como diuréticos tiazídicos de asa) pueden agravarse agudamente por los agonistas beta, en especial cuando se excede la dosis recomendada de estos últimos. Aunque no se conoce la significación clínica de estos efectos, se recomienda precaución con la administración concomitante de agonistas beta con diuréticos no ahorradores de potasio. -----

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

39

8 USO EN POBLACIONES ESPECÍFICAS -----

8.1 Embarazo -----

Resumen del riesgo -----

No hay suficientes datos sobre el uso de BREO ELLIPTA, furoato de fluticasona o vilanterol en mujeres embarazadas. Existen consideraciones clínicas con el uso de BREO ELLIPTA en mujeres embarazadas. (Ver Consideraciones clínicas). En un estudio de reproducción en animales, el furoato de fluticasona y el vilanterol administrados por inhalación, solos o en combinación, durante el período de organogénesis a ratas preñadas no produjo anomalías estructurales en los fetos. Las dosis más elevadas de furoato de fluticasona y vilanterol en este estudio fueron entre 5 y 40 veces las dosis diarias inhalatorias máximas recomendadas en el ser humano (DDIMRSH) de 200 y 25 mcg en adultos, respectivamente. (Ver Datos). -----

Se desconoce el riesgo estimado de defectos de nacimiento mayores y abortos espontáneos para las poblaciones indicadas. En la población general de EE.UU., el riesgo estimado de defectos de nacimiento mayores y abortos espontáneos en embarazos reconocidos clínicamente es de 2% a 4% y 15% a 20%, respectivamente. -----

Consideraciones clínicas -----

Riesgo materno y/o embriofetal asociado con enfermedad: En mujeres con asma mal controlada o moderadamente controlada, hay un mayor riesgo de diversos desenlaces perinatales como preeclampsia materna y prematuridad, bajo peso de nacimiento y neonatos pequeños para la edad gestacional. Las mujeres embarazadas deben controlarse atentamente y realizar los ajustes a la medicación que sean necesarios para mantener un óptimo control del asma. -----

Trabajo de parto y parto: No hay estudios en seres humanos que evalúen los efectos de BREO ELLIPTA durante el trabajo de parto y el parto. Debido al riesgo de interferencia del agonista beta con la contractilidad uterina, el uso de BREO ELLIPTA durante el trabajo de parto debe limitarse a las pacientes en quienes los beneficios excedan claramente a los riesgos. -----

Datos -----

Datos en animales: Furoato de fluticasona y Vilanterol: En un estudio de desarrollo embriofetal, ratas preñadas recibieron furoato de fluticasona y vilanterol durante el período de organogénesis en dosis de 5 y 40 veces las DDIMRSH, respectivamente, solos o en combinación (sobre una

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

40

base de mcg/m² en dosis inhalatorias de hasta 95 mcg/kg/día aproximadamente). No se observaron evidencias de anomalías estructurales. -----

Furoato de fluticasona: En 2 estudios de desarrollo embriofetal separados, ratas y conejas preñadas recibieron furoato de fluticasona durante el período de organogénesis en dosis de hasta 4 veces y 1 vez la DDIMRSH, respectivamente (sobre una base de mcg/m² en dosis inhalatorias maternas de hasta 91 y 8 mcg/kg/día aproximadamente). No se observaron evidencias de anomalías estructurales en los fetos de ninguna de las especies. En un estudio de desarrollo perinatal y posnatal en ratas, las hembras recibieron furoato de fluticasona durante el final de la gestación y en el período de lactancia en dosis de hasta aproximadamente 1 vez la DDIMRSH (sobre una base de mcg/m² en dosis inhalatorias maternas de hasta 27 mcg/kg/día aproximadamente). No se observaron evidencias de efectos sobre el desarrollo de las crías. -----

Vilanterol: En 2 estudios de desarrollo embriofetal separados, ratas y conejas preñadas recibieron vilanterol durante el período de organogénesis en dosis de hasta 13.000 y 1.000 veces, respectivamente, la DDIMRSH (sobre una base de mcg/m² en dosis inhalatorias maternas de hasta 33.700 mcg/kg/día en ratas y sobre una base de AUC en dosis inhalatorias maternas de hasta 5.740 mcg/kg/día en conejas). No se observaron evidencias de anomalías estructurales en ninguna dosis en las ratas ni en las conejas hasta aproximadamente 160 veces la DDIMRSH (sobre la base del AUC en dosis maternas de hasta 591 mcg/kg/día). Sin embargo, se observaron variaciones en los esqueletos fetales en conejas con dosis de hasta 1.000 veces la DDIMRSH (sobre la base del AUC en dosis maternas inhaladas o subcutáneas de 5.740 o 300 mcg/kg/día, respectivamente). Las variaciones esqueléticas incluyeron disminución o ausencia de osificación en los centros de vértebras cervicales y metacarpianos. En un estudio de desarrollo perinatal y posnatal en ratas, las hembras recibieron vilanterol durante el final de la gestación y en el período de lactancia en dosis de hasta 3.900 veces la DDIMRSH, aproximadamente (sobre una base de mcg/m² con dosis orales maternas de hasta 10.000 mcg/kg/día). No se observaron evidencias de efectos sobre el desarrollo de las crías. ---

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

41

- 157 -

8.2 Lactancia -----

Resumen del riesgo -----

No se dispone de información sobre la presencia de furoato de fluticasona o vilanterol en la leche materna, los efectos sobre el niño amamantado o sobre la producción de leche. Se detectaron concentraciones bajas de otros ICS en la leche humana. Deben considerarse los beneficios para el desarrollo y la salud de la lactancia materna junto con la necesidad clínica de la madre de BREO ELLIPTA y cualquier posible efecto adverso en el niño amamantado por el furoato de fluticasona o el vilanterol o por la afección materna subyacente. -----

8.4 Uso en pediatría -----

BREO ELLIPTA no está indicado para utilizarlo en niños y adolescentes. No se ha establecido la seguridad y eficacia en pacientes pediátricos (de 17 años o menos). -----
En un estudio de exacerbaciones de 24 a 76 semanas, los sujetos recibieron BREO ELLIPTA 100/25 (n = 1.009) o furoato de fluticasona 100 mcg (n = 1.010). Los sujetos tenían una media de edad de 42 años y antecedentes de 1 exacerbación de asma o más que requirió tratamiento con corticosteroides orales/sistémicos o consulta a un departamento de urgencias u hospitalización para el tratamiento del asma en el año anterior al ingreso al estudio. [Ver Estudios Clínicos (14.2).] Adolescentes de 12 a 17 años de edad constituían el 14% de la población del estudio (n = 281), con una exposición media de 352 días para sujetos de este grupo etario tratados con BREO ELLIPTA 100/25 (n = 151) y 355 días para sujetos de este grupo etario tratados con furoato de fluticasona 100 mcg (n = 130). En este grupo etario, 10% de los sujetos tratados con BREO ELLIPTA 100/25 informaron una exacerbación del asma en comparación con 7% para los sujetos que recibieron furoato de fluticasona 100 mcg. Entre los adolescentes, se produjeron hospitalizaciones relacionadas con el asma en 4 sujetos (2,6%) tratados con BREO ELLIPTA 100/25 en comparación con ningún sujeto en el grupo tratado con furoato de fluticasona 100 mcg. No se produjeron muertes ni intubaciones relacionadas con el asma en el grupo de adolescentes. -----

Efectos sobre el crecimiento -----

Los corticosteroides inhalados por vía oral pueden producir una disminución de la velocidad de crecimiento cuando se administra a niños y adolescentes. Puede producirse

disminución de la velocidad de crecimiento en niños y adolescentes como resultado del asma mal controlada o por el uso de corticosteroides, incluidos ICS. No se conocen los efectos del tratamiento a largo plazo de niños y adolescentes con ICS, incluido el furoato de fluticasona, sobre la talla adulta final. -----

Los estudios clínicos controlados demostraron que los ICS puede causar una disminución del crecimiento en niños. En estos estudios, la disminución media de la velocidad de crecimiento fue de aproximadamente 1 cm/año (rango: 0,3 a 1,8 cm/año) y estaría relacionada con la dosis y la duración de la exposición. Este efecto se observó sin evidencias de laboratorio de supresión del eje HHS, lo que sugiere que la velocidad de crecimiento es un indicador más sensible de la exposición a corticosteroides sistémicos en niños que algunas pruebas utilizadas frecuentemente de la función del eje HHS. No se conocen los efectos a largo plazo de esta disminución de la velocidad de crecimiento asociada con los corticosteroides inhalados, incluido el impacto sobre la talla adulta final. No se estudió adecuadamente el potencial de "crecimiento compensador" después de la discontinuación del tratamiento con corticosteroides inhalados. Se debe controlar sistemáticamente el crecimiento de niños y adolescentes que reciben corticosteroides inhalados, incluido BREO ELLIPTA (por ejemplo, mediante estadiometría). Los efectos potenciales sobre el crecimiento del tratamiento prolongado deben ponderarse en relación con los beneficios clínicos obtenidos y los riesgos asociados con terapias alternativas. Con el fin de minimizar los efectos sistémicos de los corticosteroides inhalados por vía oral, incluido BREO ELLIPTA, cada paciente debe tratarse con la dosis más baja que controle efectivamente sus síntomas. --- Un estudio aleatorizado, doble ciego, de grupos paralelos, multicéntrico, de 1 año de duración, controlado con placebo evaluó el efecto del tratamiento una vez por día con 110 mcg de furoato de fluticasona en la formulación de aerosol nasal sobre la velocidad de crecimiento evaluada mediante estadiometría. Los sujetos fueron 474 niños prepúberes (niñas de 5 a 7,5 años y varones de 5 a 8,5 años). La media de la velocidad de crecimiento durante el período de tratamiento de 52 semanas fue menor en los sujetos que recibieron un aerosol nasal de furoato de fluticasona (5,19 cm/año) en comparación con el placebo (5,46 cm/año). La

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

43

disminución media de la velocidad de crecimiento fue de 0,27 cm/año (IC 95%: 0,06, 0,48) [ver Advertencias y precauciones (5.17)]. -----

8.5 Uso en geriatría -----

Sobre la base de los datos disponibles, no se requieren ajustes de la dosis de BREO ELLIPTA en pacientes geriátricos, pero no es posible descartar una mayor sensibilidad en algunos individuos mayores. -----

Los estudios clínicos de BREO ELLIPTA para EPOC incluyeron a 4.820 sujetos de 65 años de edad o más y a 1.118 sujetos de 75 años o más. Los estudios clínicos de BREO ELLIPTA para asma incluyeron a 854 sujetos de 65 años o más. No se observaron diferencias globales en la seguridad o la efectividad entre estos sujetos y otros más jóvenes y otras experiencias clínicas informadas no identificaron diferencias en las respuestas entre ancianos y personas más jóvenes. -----

8.6 Disfunción hepática -----

La exposición sistémica a furoato de fluticasona aumentó hasta 3 veces en sujetos con disfunción hepática en comparación con sujetos sanos. La disfunción hepática no tuvo efectos sobre la exposición sistémica a vilanterol. Utilizar BREO ELLIPTA con precaución en pacientes con disfunción hepática moderada o severa. Controlar a los pacientes para detectar efectos colaterales relacionados con los corticosteroides [ver Farmacología clínica (12.3)].

8.7 Disfunción renal -----

No se produjeron aumentos significativos en la exposición a furoato de fluticasona o a vilanterol en sujetos con disfunción renal severa ($CrCl < 30$ ml/min) en comparación con sujetos sanos. No se requieren ajustes de dosis en pacientes con disfunción renal [ver Farmacología clínica (12.3)]. -----

10 SOBREDOSIS -----

No se informaron datos de sobredosis en seres humanos para BREO ELLIPTA. -----

BREO ELLIPTA contiene furoato de fluticasona y vilanterol; por lo tanto, los riesgos asociados con sobredosis de los componentes individuales descritos a continuación se aplican a BREO ELLIPTA. El tratamiento de la sobredosis consiste en discontinuación de BREO ELLIPTA junto con la institución del tratamiento sintomático y/o de sostén adecuado. Puede considerarse el uso con precaución de un beta-bloqueante cardiosselectivo, teniendo en cuenta que un

medicamento como este puede causar broncoespasmo. En casos de sobredosis se recomienda el monitoreo cardíaco. -----

10.1 Furoato de fluticasona -----

Debido a la baja biodisponibilidad sistémica (15,2%) y ante la ausencia de hallazgos sistémicos agudos relacionados con el fármaco en los estudios clínicos, es improbable que una sobredosis de furoato de fluticasona requiera otro tratamiento más que la observación. Si se utiliza en dosis excesivas por periodos prolongados pueden producirse efectos sistémicos como hipercorticismismo [ver Advertencias y precauciones (5.8)]. -----

Se realizaron estudios de dosis únicas y repetidas de furoato de fluticasona en dosis de 50 a 4.000 mcg en sujetos humanos. Se observaron disminuciones de los niveles séricos medios de cortisol con dosis de 500 mcg o más administradas una vez por día durante 14 días. -----

10.2 Vilanterol -----

Los signos y síntomas esperados con la sobredosis de vilanterol son los de estimulación beta-adrenérgica excesiva y/o aparición o exageración de cualquiera de los signos y síntomas de estimulación beta-adrenérgica (por ejemplo, convulsiones, angina, hipertensión o hipotensión, taquicardia con frecuencias de hasta 200 latidos/min, arritmias, nerviosismo, cefalea, temblor, calambres musculares, boca seca, palpitaciones, náuseas, mareos, fatiga, malestar, insomnio, hiperglucemia, hipocalcemia, acidosis metabólica). Como con todos los medicamentos simpaticomiméticos inhalados, podría producirse paro cardíaco o incluso la muerte en asociación con una sobredosis de vilanterol. -----

11 DESCRIPCIÓN -----

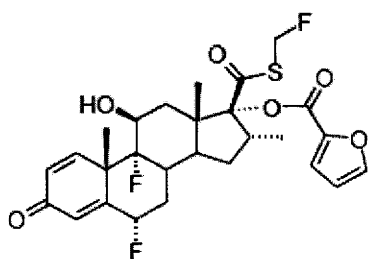
BREO ELLIPTA 100/25 y BREO ELLIPTA 200/25 son polvos inhalables para inhalación oral que contienen una combinación de furoato de fluticasona (un ICS) y vilanterol (un LABA). -----

Un componente activo de BREO ELLIPTA es el furoato de fluticasona, un corticosteroide sintético trifluorado con el nombre químico (6 α ,11 β ,16 α ,17 α)-6,9-difluoro-17-[[fluoro-metil]-tio]carbonil}-11-hidroxi-16-metil-3-oxoandrostano-1,4-dien-17-il 2-furancarboxilato y la siguiente estructura química: -----

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

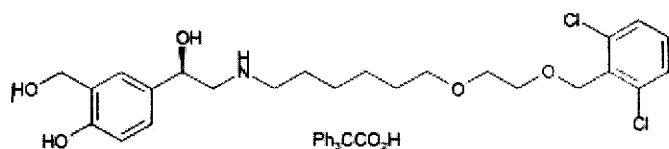
45

-161-



El furoato de fluticasona es un polvo blanco con un peso molecular de 538,6 y la fórmula empírica es $C_{27}H_{29}F_3O_6S$. Es prácticamente insoluble en agua.

El otro componente activo de BREO ELLIPTA es vilanterol trifenatato, un LABA con el nombre químico ácido trifenilacético-4-((1R)-2-[(6-(2-[2,6-diclorobencil)oxi]etoxi)hexil)amino]-1-hidroxi)etil)-2-(hidroximetil)fenol (1:1) y la siguiente estructura química:



Vilanterol trifenatato es un polvo blanco con un peso molecular de 774,8 y la fórmula empírica es $C_{24}H_{33}Cl_2NO_5 \cdot C_{20}H_{16}O_2$. Es prácticamente insoluble en agua.

BREO ELLIPTA es un inhalador de plástico de color gris claro y celeste que contiene 2 tiras blíster laminadas. Cada blíster de una tira contiene una mezcla de polvo blanco de furoato de fluticasona micronizado (100 o 200 mcg) y lactosa monohidrato (12,4 mg) y cada blíster de la otra tira contiene una mezcla de polvo blanco de vilanterol trifenatato micronizado (40 mcg equivalente a 25 mcg de vilanterol), estearato de magnesio (125 mcg) y lactosa monohidrato (12,34 mg). Lactosa monohidrato contiene proteínas de la leche. Cuando se activa el inhalador, el polvo contenido en ambos blísteres es expuesto y está listo para dispersarlo en la corriente de aire creada por la inhalación del paciente a través de la boquilla.

En condiciones de prueba in vitro, estandarizadas, BREO ELLIPTA suministra 92 y 184 mcg de furoato de fluticasona y 22 mcg de vilanterol por blíster cuando se prueba a una velocidad de flujo de 60 l/min durante 4 segundos.

En sujetos adultos con enfermedad pulmonar obstructiva y compromiso severo de la función pulmonar (EPOC con $VEF_1/CVF < 70\%$ y $VEF_1 < 30\%$ previsto o $VEF_1 < 50\%$ previsto más insuficiencia respiratoria crónica), el flujo inspiratorio

pico medio a través del inhalador ELLIPTA fue de 66,5 l/min (rango: 43,5 a 81,0 l/min). -----

En sujetos adultos con asma severa, el flujo inspiratorio pico medio a través del inhalador ELLIPTA fue de 96,6 l/min (rango: 72,4 a 124,6 l/min). -----

La cantidad real de fármaco suministrado al pulmón dependerá de factores del paciente, como el perfil de flujo inspiratorio. -----

12 FARMACOLOGÍA CLÍNICA -----

12.1 Mecanismo de acción -----

BREO ELLIPTA -----

Debido a que BREO ELLIPTA contiene furoato de fluticasona y vilanterol, los mecanismos de acción que se describen a continuación para los componentes individuales se aplican a BREO ELLIPTA. Estos fármacos representan 2 clases distintas de medicamentos (un corticosteroide sintético y un LABA) con efectos diferentes sobre los índices clínicos y fisiológicos). -----

Furoato de fluticasona -----

El furoato de fluticasona es un corticosteroide sintético trifluorado con actividad antiinflamatoria. In vitro se demostró que el furoato de fluticasona exhibe una afinidad de unión por el receptor de glucocorticoides humano que es aproximadamente 29,9 veces mayor que la de dexametasona y 1,7 veces mayor que la del propionato de fluticasona. Se desconoce la relevancia clínica de estos hallazgos. -----
No se conoce con exactitud el mecanismo por el cual el furoato de fluticasona afecta a los síntomas de EPOC y asma. La inflamación es un componente importante en la patogenia de la EPOC y el asma. Se demostró que los corticosteroides tienen una amplia variedad de acciones sobre múltiples tipos celulares (por ejemplo, mastocitos, eosinófilos, neutrófilos, macrófagos, linfocitos) y mediadores (por ejemplo, histamina, eicosanoides, leucotrienos, citocinas) que intervienen en la inflamación. Los efectos específicos del furoato de fluticasona demostrados en modelos in vitro e in vivo incluyeron activación del elemento de respuesta glucocorticoide, inhibición de factores de transcripción proinflamatorios, como NFkB e inhibición de la eosinofilia pulmonar inducida por antígenos en ratas sensibilizadas. Estas acciones antiinflamatorias de los corticosteroides podrían contribuir a su eficacia. -----

Vilanterol -----
Vilanterol es un LABA. Las pruebas in vitro demostraron que la selectividad funcional de vilanterol fue similar a la de salmeterol. Se desconoce la relevancia clínica de este hallazgo. -----

Aunque los receptores beta 2 son los que predominan en el músculo liso bronquial y los beta 1 predominan en el corazón, también hay receptores beta 2 en el corazón humano y representan el 10% al 50% del total de receptores beta adrenérgicos. No se ha determinado la función precisa de estos receptores, pero plantean la posibilidad de que incluso los agonistas beta 2 altamente selectivos puedan tener efectos cardíacos. -----

Los efectos farmacológicos de los fármacos agonistas de los receptores adrenérgicos beta 2, incluido el vilanterol, al menos en parte pueden atribuirse a la estimulación de la adenil ciclasa intracelular, la enzima que cataliza la conversión del trifosfato de adenosina (ATP) a 3',5'-monofosfato de adenosina cíclico (AMP cíclico). El aumento de los niveles de AMP cíclico causa relajación del músculo liso bronquial e inhibición de la liberación de mediadores de hipersensibilidad inmediata de las células, en especial, de los mastocitos. -----

12.2 Farmacodinamia -----

Electrofisiología cardíaca -----

Sujetos sanos: se estudió la prolongación del intervalo QTc en un estudio doble ciego, de múltiples dosis, cruzado, controlado con placebo y con control positivo en 85 voluntarios sanos. La diferencia media máxima (límite de 95% de confianza superior) en el QTcF con respecto al placebo después de la corrección basal fue de 4,9 (7,5) milisegundos y 9,6 (12,2) milisegundos observada 30 minutos después de la administración para furoato de fluticasona/vilanterol 200 mcg/25 mcg y furoato de fluticasona/vilanterol 800 mcg/100 mcg, respectivamente. -- También se observó un aumento dependiente de la dosis en la frecuencia cardíaca. La diferencia media máxima (límite de 95% de confianza superior) en la frecuencia cardíaca con respecto al placebo después de la corrección basal fue de 7,8 (9,4) latidos/min y 17,1 (18,7) latidos/min observados 10 minutos después de la dosis para furoato de fluticasona/vilanterol 200 mcg/25 mcg y furoato de fluticasona/vilanterol 800 mcg/100 mcg, respectivamente. --

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

48

- 1641 -

Efectos sobre el eje hipotalámico-hipofisario-suprarrenal -
Sujetos sanos: el furoato de fluticasona inhalado en dosis repetidas de hasta 400 mcg no se asoció con disminuciones estadísticamente significativas de los niveles séricos o urinarios de cortisol en sujetos sanos. Se observaron descensos en los niveles séricos y urinarios de cortisol con exposiciones a furoato de fluticasona varias veces más elevados que las exposiciones observadas con la dosis terapéutica. -----

Sujetos con enfermedad pulmonar obstructiva crónica: en un estudio con sujetos con EPOC, el tratamiento con furoato de fluticasona (50, 100 o 200 mcg/vilanterol 25 mcg, vilanterol 25 mcg y furoato de fluticasona (100 o 200 mcg) durante 6 meses no afectó la excreción urinaria de cortisol en 24 horas. Un estudio separado con sujetos con EPOC no demostró efectos sobre el cortisol sérico después de 28 días de tratamiento con furoato de fluticasona (50, 100 o 200 mcg)/vilanterol 25 mcg. -----

Sujetos con asma: un estudio aleatorizado, doble ciego, de grupos paralelos en 185 sujetos con asma no mostraron diferencias entre el tratamiento una vez por día con furoato de fluticasona/vilanterol 100 mcg/25 mcg o furoato de fluticasona/vilanterol 200 mcg/25 mcg en comparación con placebo sobre la media ponderada del cortisol sérico (0 a 24 horas), el AUC₍₀₋₂₄₎ del cortisol sérico y en orina de 24 horas después de 6 semanas de tratamiento, mientras que la prednisolona a 10 mg administrada una vez por día durante 7 días produjo una supresión significativa del cortisol. ----

12.3 Farmacocinética -----

Se observó farmacocinética lineal para el furoato de fluticasona (200 a 800 mcg) y vilanterol (25 a 100 mcg). Con la administración inhalatoria repetida una vez por día, se alcanzó el estado de equilibrio de las concentraciones plasmáticas de furoato de fluticasona y vilanterol después de 6 días y la acumulación fue de hasta 2,6 veces para el furoato de fluticasona y 2,4 veces para vilanterol en comparación con la dosis única. -----

Absorción -----

Furoato de fluticasona: Los niveles plasmáticos de furoato de fluticasona podrían no predecir el efecto terapéutico. Las concentraciones plasmáticas pico se alcanzan en 0,5 a 1 hora. La biodisponibilidad absoluta de furoato de fluticasona cuando se administra por inhalación fue de 15,2%, principalmente debido a la absorción de la porción

inhalada de la dosis administrada al pulmón. La biodisponibilidad oral de la porción de la dosis que se traga es baja (aproximadamente 1,3%) debido al extenso metabolismo de primer paso. La exposición sistémica (AUC) en sujetos con EPOC o asma fue 46% o 7% menor, respectivamente, que la observada en sujetos sanos. -----

Vilanterol: los niveles plasmáticos de vilanterol tal vez no predigan el efecto terapéutico. Las concentraciones plasmáticas pico se alcanzan en 10 minutos después de la inhalación. La biodisponibilidad absoluta de vilanterol cuando se administró por inhalación fue de 27,3%, principalmente debida a la absorción de la porción inhalada de la dosis que alcanzó el pulmón. La biodisponibilidad oral de la porción de la dosis de vilanterol que se traga es baja (<2%) debido al extenso metabolismo de primer paso. La exposición sistémica (AUC) en sujetos con EPOC fue 24% mayor que la observada en sujetos sanos. La exposición sistémica (AUC) en sujetos con asma fue 21% menor que la observada en sujetos sanos. -----

Distribución -----

Furoato de fluticasona: después de la administración intravenosa a sujetos sanos, el volumen de distribución medio en estado de equilibrio fue de 661 l. La unión de furoato de fluticasona a las proteínas plasmáticas humanas fue elevada (99,6%). -----

Vilanterol: después de la administración intravenosa a sujetos sanos, el volumen de distribución medio en estado de equilibrio fue de 165 l. La unión de vilanterol a las proteínas plasmáticas humanas fue de 93,9%. -----

Metabolismo -----

Furoato de fluticasona: el furoato de fluticasona se elimina de la circulación sistémica, principalmente mediante metabolismo hepático a través del CYP3A4 a metabolitos con actividad de corticosteroides significativamente disminuida. No se observaron evidencias in vivo de la escisión de la fracción furoato que dé lugar a la formación de fluticasona. -----

Vilanterol: el vilanterol se metaboliza principalmente a través del CYP3A4, a una variedad de metabolitos con actividad agonista β_1 y β_2 significativamente disminuida. --

Eliminación -----

Furoato de fluticasona: El furoato de fluticasona y sus metabolitos se eliminan principalmente en las heces y representan aproximadamente el 101% y el 90% de las dosis

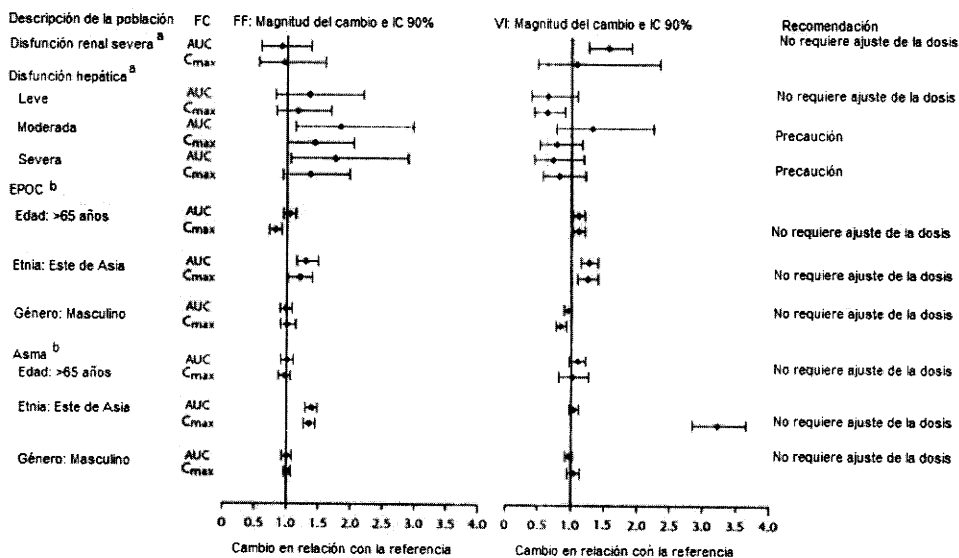
administradas por vías oral e intravenosa, respectivamente. La excreción urinaria representó el 1% y el 2% de las dosis administradas por vías oral e intravenosa, respectivamente. Después de la administración de dosis inhaladas repetidas, la vida media de la fase de eliminación plasmática en promedio fue de 24 horas. -----

Vilanterol: Después de la administración oral, el vilanterol se eliminó principalmente por metabolismo seguido de excreción de los metabolitos en orina y heces (aproximadamente 70% y 30% de la dosis radiactiva recuperada, respectivamente). La vida media de la fase de eliminación plasmática de vilanterol, como se determina por la administración inhalatoria de múltiples dosis de vilanterol 25 mcg es de 21,3 horas en sujetos con EPOC y 16,0 horas en sujetos con asma. -----

Poblaciones específicas -----

El efecto de las disfunciones hepática y renal y de otros factores intrínsecos sobre la farmacocinética del furoato de fluticasona y vilanterol se muestra en la Figura 1. ----

Figura 1. Impacto de factores intrínsecos sobre la farmacocinética (FC) del furoato de fluticasona (FF) y el vilanterol (VI) después de la administración como combinación de furoato de fluticasona/vilanterol -----



^a Disfunción renal severa (CrCl<30 ml/min) en comparación con sujetos sanos; disfunción hepática leve (Child-Pugh A), moderada (Child-Pugh B) y severa (Child-Pugh C) en comparación con sujetos sanos -----

^b Para EPOC y asma se realizaron las siguientes comparaciones: edad comparada con ≤65 años, género comparado con femenino y etnia comparada con caucásica. ---

Grupos raciales o étnicos: La exposición sistémica [AUC₍₀₋₂₄₎] a furoato de fluticasona inhalado 200 mcg fue de 27% a 49% mayor en sujetos sanos de ascendencia japonesa, coreana y china en comparación con sujetos caucásicos. Se observaron diferencias similares para sujetos con EPOC o asma (Figura 1). Sin embargo, no hay evidencias que indiquen que esta exposición más elevada a furoato de fluticasona produzca efectos clínicamente relevantes sobre la excreción urinaria de cortisol o sobre la eficacia en estos grupos raciales. -----

No se observaron efectos de la raza sobre la farmacocinética de vilanterol en sujetos con EPOC. En sujetos con asma, se calcula que la C_{max} de vilanterol es mayor (3 veces) y el AUC₍₀₋₂₄₎, comparable para los sujetos de ascendencia asiática en comparación con los sujetos de ascendencia no asiática. Sin embargo, los valores de C_{máx} más elevados son similares a los observados en sujetos sanos. -----

Pacientes con disfunción hepática: Furoato de fluticasona: Después de la administración de dosis repetidas de furoato de fluticasona/vilanterol 200 mcg/25 mcg (100 mcg/12,5 mcg en el grupo con disfunción severa) durante 7 días, se observó un aumento de 34%, 83% y 75% en la exposición sistémica de furoato de fluticasona (AUC) en sujetos con disfunción hepática leve, moderada y severa, respectivamente, en comparación con sujetos sanos (Figura 1). -----

En sujetos con disfunción hepática moderada que reciben furoato de fluticasona/vilanterol 200 mcg/25 mcg, la media del cortisol sérico (0 a 24 horas) se redujo un 34% (IC 90%: 11%, 51%) en comparación con sujetos sanos. En sujetos con disfunción hepática severa que recibieron furoato de fluticasona/vilanterol 100 mcg/12,5 mcg, la media de cortisol sérico (0 a 24 horas) aumentó un 14% (IC 90%: -16%, 55%) en comparación con los sujetos sanos. Los pacientes con enfermedad hepática moderada a severa deben controlarse atentamente. -----

Vilanterol: la disfunción hepática no tuvo efectos sobre la exposición sistémica a vilanterol [C_{max} o AUC₍₀₋₂₄₎ en el Día 7] después de la administración de dosis repetidas de furoato de fluticasona/vilanterol 200 mcg/25 mcg (100 mcg/12,5 mcg en el grupo de disfunción severa) durante 7 días (Figura 1). -----

No se produjeron efectos clínicamente relevantes adicionales de las combinaciones de furoato de fluticasona/vilanterol sobre la frecuencia cardíaca o el potasio sérico en sujetos con disfunción hepática leve o moderada (combinación con vilanterol 25 mcg) o con disfunción hepática severa (combinación con vilanterol 12,5 mcg) en comparación con sujetos sanos. -----

Pacientes con disfunción renal: La exposición sistémica a furoato de fluticasona no aumentó y la exposición sistémica a vilanterol [AUC₍₀₋₂₄₎] fue un 56% más elevada en sujetos con disfunción renal severa en comparación con sujetos sanos (Figura 1). No se observaron evidencias de mayores efectos sistémicos relacionados con corticosteroides o de clase de los agonistas beta (evaluados mediante el cortisol sérico, la frecuencia cardíaca y el potasio sérico) en sujetos con disfunción renal severa en comparación con sujetos sanos. -----

Estudios de interacciones farmacológicas -----

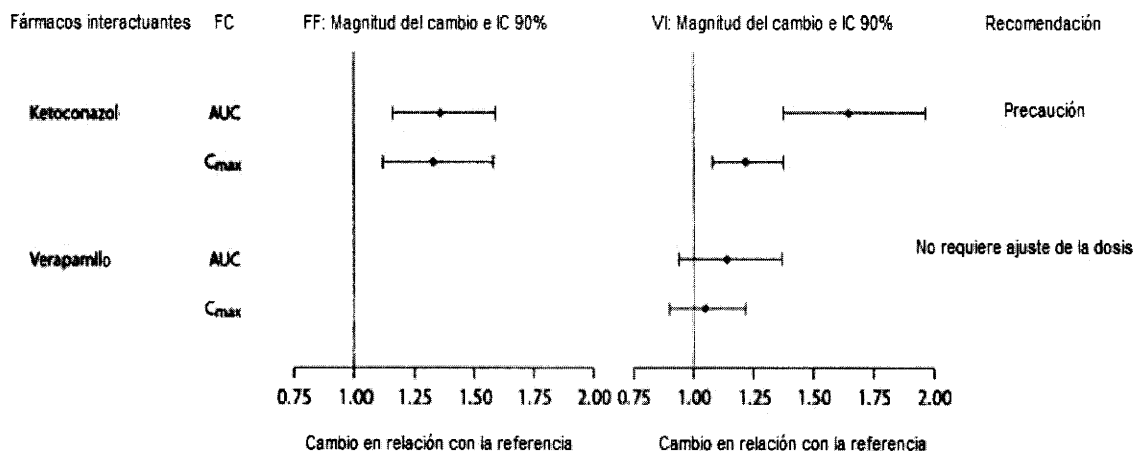
No se observaron diferencias clínicamente relevantes en la farmacocinética o la farmacodinamia del furoato de fluticasona o el vilanterol cuando se administran en combinación en comparación con la administración de estos agentes solos. El potencial del furoato de fluticasona y del vilanterol para inhibir o inducir enzimas metabólicas y sistemas de transportadores es insignificante en las bajas dosis inhalatorias. -----

Inhibidores del citocromo P450 3A4: Las exposiciones (AUC) a furoato de fluticasona y vilanterol fueron 36% y 65% más elevadas, respectivamente, cuando se administraron en forma concomitante con ketoconazol 400 mg en comparación con placebo (Figura 2). El aumento de la exposición a furoato de fluticasona se asoció con una disminución de 27% en la media de cortisol sérico ponderado (0 a 24 horas). El aumento de la exposición a vilanterol no se asoció con aumento de los efectos sistémicos relacionados con los agonistas beta sobre la frecuencia cardíaca o el potasio sanguíneo. -----

Figura 2. Impacto de fármacos administrados en forma concomitante^a sobre la farmacocinética (FC) de furoato de fluticasona (FF) y vilanterol (VI) después de la administración como combinación de furoato de fluticasona/vilanterol o vilanterol coadministrado con un agente muscarínico de acción prolongada -----

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

53



^a En comparación con el grupo placebo. -----
Inhibidores de la glicoproteína P: Tanto el furoato de fluticasona como el vilanterol son sustratos de la glicoproteína P (gp-P). La administración concomitante de dosis repetidas (240 mg una vez por día) de verapamilo (un inhibidor potente de gp-P e inhibidor moderado de CYP3A4) no afectó la C_{max} o el AUC de vilanterol en sujetos sanos (Figura 2). No se realizaron estudios de interacciones farmacológicas con un inhibidor específico de gp-P y furoato de fluticasona. -----

13 TOXICOLOGÍA NO CLÍNICA -----

13.1 Carcinogénesis, mutagénesis, alteración de la fertilidad -----

BREO ELLIPTA -----

No se realizaron estudios de carcinogenicidad, mutagenicidad o alteración de la fertilidad con BREO ELLIPTA; sin embargo, hay disponibles estudios para los componentes individuales, furoato de fluticasona y vilanterol, como se describe a continuación. -----

Furoato de fluticasona -----

El furoato de fluticasona no produjo aumentos relacionados con el tratamiento en la incidencia de tumores en estudios inhalatorios de 2 años en ratas y ratones en dosis inhaladas de hasta 9 y 19 mcg/kg/día, respectivamente (aproximadamente 0,5 veces la DDIMRSH en adultos sobre una base de mcg/m²). -----

El furoato de fluticasona no indujo mutaciones genéticas en bacterias ni daño cromosómico en una prueba de mutación en células de mamífero in vitro en células L5178Y de linfoma de ratón. Tampoco se observaron evidencias de genotoxicidad en la prueba de micronúcleos in vivo en ratas. -----

No se observaron evidencias de alteración de la fertilidad en ratas machos y hembras en dosis inhaladas de furoato de

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

fluticasona de hasta 29 y 91 mcg/kg/día, respectivamente (aproximadamente 3 y 8 veces, respectivamente, la DDIMRSH basada en el AUC) [ver Uso en Poblaciones específicas (8.1)]. -----

Vilanterol -----

En un estudio de carcinogenicidad de 2 años en ratones, vilanterol produjo un aumento estadísticamente significativo de los adenomas tubuloestromales ováricos en las hembras a una dosis inhalatoria de 29.500 mcg/kg/día (aproximadamente 8.750 veces la DDIMRSH en adultos basada en el AUC). No se observó aumento de tumores a una dosis inhalatoria de 615 mcg/kg/día (aproximadamente 530 veces la DDIMRSH en adultos basada en el AUC). -----

En un estudio de carcinogenicidad de 2 años en ratas, vilanterol produjo aumentos estadísticamente significativos de leiomiomas mesoováricos en hembras y acortamiento de la latencia de tumores hipofisarios en dosis inhalatorias mayores o iguales a 84.4 mcg/kg/día (mayores o iguales a 45 veces la DDIMRSH basada en el AUC, aproximadamente, en adultos). No se observaron tumores a una dosis inhalatoria de 10,5 mcg/kg/día (aproximadamente 2 veces la DDIMRSH en adultos, basada en el AUC). -----

Estos hallazgos relacionados con tumores en roedores son similares a los informados previamente para otros fármacos agonistas beta-adrenérgicos. Se desconoce la relevancia de estos hallazgos para el uso humano. -----

Vilanterol produjo resultados negativos en los siguientes estudios de genotoxicidad: la prueba de Ames in vitro, la prueba in vivo de micronúcleos en médula ósea de rata, prueba in vivo de síntesis no programada de ADN (UDS) en ratas y prueba in vitro de células de embrión de hámster sirio (SHE). El vilanterol produjo resultados equívocos en la prueba in vitro en linfoma de ratón. -----

No se observaron evidencias de alteración de la fertilidad en ratas machos y hembras en dosis inhaladas de vilanterol de hasta 31.500 y 37.100 mcg/kg/día, respectivamente (aproximadamente 5.490 veces la DDIMRSH basada en el AUC).

14 ESTUDIOS CLÍNICOS -----

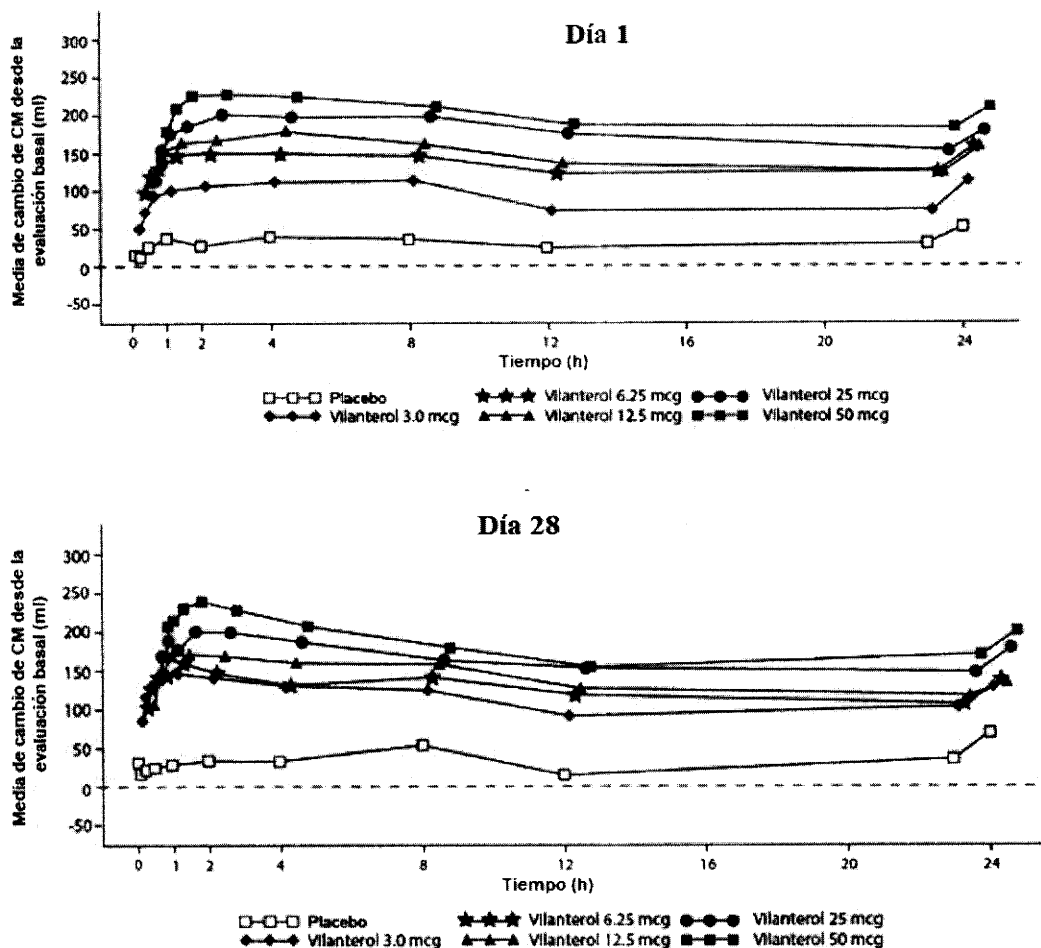
14.1 Enfermedad pulmonar obstructiva crónica -----

La seguridad y eficacia de BREO ELLIPTA se evaluaron en más de 24.000 sujetos con EPOC. El programa de desarrollo incluyó 4 estudios confirmatorios de 6 y 12 meses de duración, tres estudios con comparador activo, tres estudios de 12 semanas con comparador activo con propionato

de fluticasona/salmeterol 250/50 mcg, 1 estudio a largo plazo y estudios de determinación del rango de dosis de menor duración. La eficacia de BREO ELLIPTA se basa principalmente en estudios de rango de dosis y los 4 estudios confirmatorios que se describen a continuación. -- Selección de la dosis para Vilanterol -----

La selección de la dosis para vilanterol en la EPOC fue respaldado por un estudio de 28 días, aleatorizado, doble ciego, controlado con placebo, de grupos paralelos que evaluó 5 dosis de vilanterol (3 a 50 mcg) o placebo administrados por la mañana en 602 sujetos con EPOC. Los resultados demostraron aumentos relacionados con la dosis desde la evaluación basal en el VEF₁ en el Día 1 y en el Día 28 (Figura 3). -----

Figura 3. Media de cambio de cuadrados menores (CM) desde la evaluación basal en el VEF₁ (0-24 h) seriado posterior a la dosis (ml) en los Días 1 y 28 -----



Las diferencias en el VEF₁ en el Día 28 con respecto al placebo para las dosis de 3, 6,25, 12,5, 25 y 50 mcg fueron 92 ml (IC 95%: 39, 144), 98 ml (IC 95%: 46, 150), 110 ml (IC 95%: 57, 162), 137 ml (IC 95%: 85, 190) y 165

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

ml (IC 95%: 112, 217), respectivamente. Estos resultados respaldaron la evaluación de vilanterol 25 mcg una vez por día en los estudios confirmatorios para EPOC. -----

Selección de la dosis para furoato de fluticasona -----

La selección de la dosis de furoato de fluticasona para los estudios de Fase 3 en sujetos con EPOC se basó en estudios de rango de dosis realizados en sujetos con asma; estos estudios se describen en detalle a continuación [ver *Estudios clínicos (14.2)*]. -----

Estudios confirmatorios -----

Los 4 estudios confirmatorios evaluaron la eficacia de BREO ELLIPTA sobre la función pulmonar (Estudios 1 y 2) y las exacerbaciones (Estudios 3 y 4). -----

Función pulmonar: Los Estudios 1 y 2 tuvieron una duración de 24 semanas y fueron aleatorizados, doble ciego, controlados con placebo, diseñados para evaluar la eficacia de BREO ELLIPTA sobre la función pulmonar en sujetos con EPOC. En el Estudio 1 los sujetos se asignaron aleatoriamente a BREO ELLIPTA 100/25, BREO ELLIPTA 200/25, furoato de fluticasona 100 mcg, vilanterol 25 mcg y placebo. Todos los tratamientos se administraron como 1 inhalación, 1 vez por día. -----

De los 2.254 pacientes, 70% eran varones y 84%, blancos. Tenían una media de edad de 62 años y un antecedente de tabaquismo promedio de 44 paquetes-años y 54% se identificaron como fumadores actuales. En la selección. La media del porcentaje previsto de VEF₁ post-broncodilatador fue de 48% (rango: 14% a 87%), la media de la relación VEF₁ post-broncodilatador/CVF fue 47% (rango 17% a 88%) y la media del porcentaje de reversibilidad fue de 14% (rango: -41% a 152%). -----

Las variables de eficacia co-primarias en ambos estudios fueron la media ponderada de VEF₁ (0 a 4 horas) después de la dosis en el Día 168 y el cambio desde la evaluación basal en el VEF₁ valle en el Día 169 (la media de los valores de VEF₁ obtenidos 23 y 24 horas después de la dosis final en el Día 168). Se analizó la comparación de la media ponderada de la combinación de furoato de fluticasona/vilanterol con fluticasona para evaluar la contribución de vilanterol a BREO ELLIPTA. Se analizó la comparación del VEF₁ valle de la combinación de furoato de fluticasona/vilanterol con vilanterol para evaluar la contribución del furoato de fluticasona a BREO ELLIPTA. ---

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

57

BREO ELLIPTA 100/25 demostró un mayor incremento en la media ponderada del VEF₁ (0 a 4 horas). En relación con el placebo y 100 mcg de furoato de fluticasona en el Día 168 (Tabla 5).

Tabla 5. Media de cambio de cuadrados menores desde la evaluación basal en la media ponderada de VEF₁ (0-4 h) y el VEF₁ valle a los 6 meses

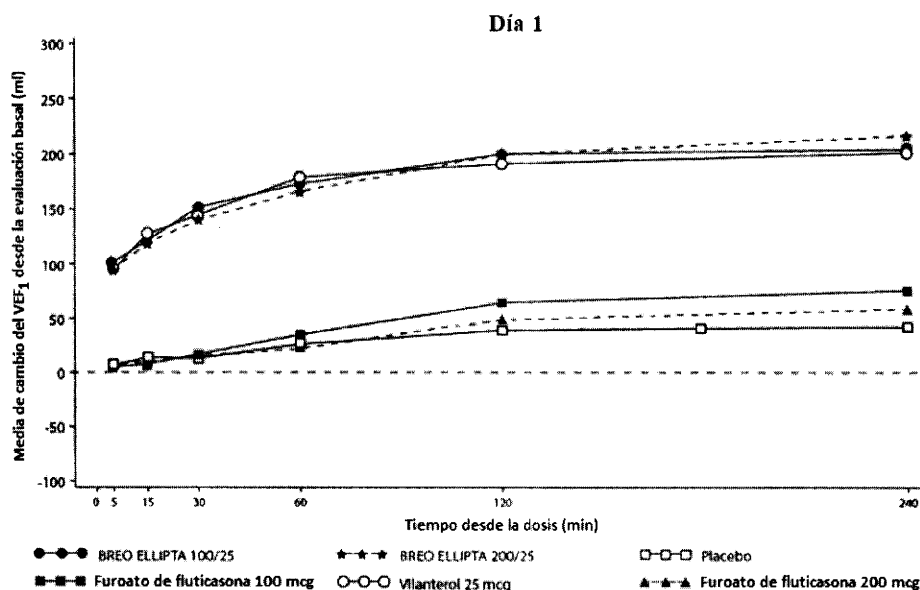
Tratamiento	n	Media ponderada de VEF ₁ (0-4 h) ^a (ml)			VEF ₁ valle ^b (ml)	
		Diferencia con respecto a			Diferencia con respecto a	
		Placebo (IC 95%)	Furoato de fluticasona 100 mcg (IC 95%)	Furoato de fluticasona 200 mcg (IC 95%)	Placebo (IC 95%)	Vilanterol 25 mcg (IC 95%)
Estudio 1						
BREO ELLIPTA 100/25	204	214 (161, 266)	168 (116, 220)	-	144 (91, 197)	45 (-8, 97)
BREO ELLIPTA 200/25	205	209 (157, 261)	-	168 (117, 219)	131 (80, 183)	32 (-19, 83)
Estudio 2						
BREO ELLIPTA 100/25	206	173 (123, 224)	120 (70, 170)	-	115 (60, 169)	48 (-6, 102)

^a En el Día 168.

^b En el Día 169.

Se realizaron evaluaciones espirométricas seriadas antes de la dosis y hasta 4 horas después de ella. Los resultados del Estudio 1 en el Día 1 y en el Día 168 se presentan en la Figura 4. Se obtuvieron resultados similares en el Estudio 2 (no se representan).

Figura 4. Media de cambio crudo desde la evaluación basal en el VEF₁ (0-4 h) seriado posterior a la dosis (ml) en los Días 1 y 168

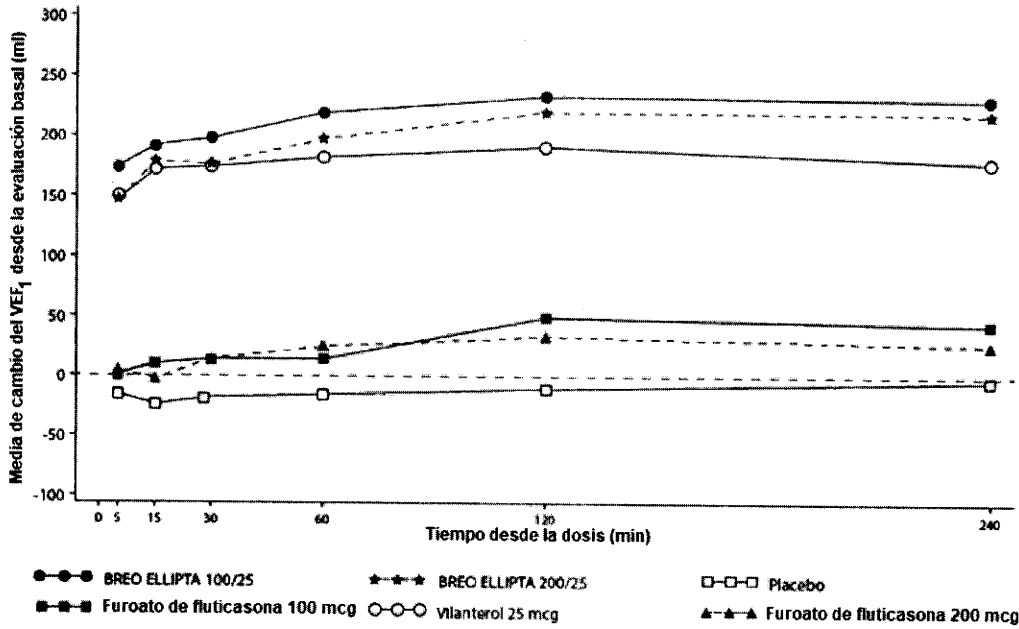


GlaxoSmithKline Argentina S.A.
 Claudia A. Scasserra
 CO-DIRECTORA TÉCNICA M.P. 18464
 APODERADA

58

- 174 -

Día 168



La segunda variable co-primaria fue el cambio desde la evaluación basal en el VEF₁ valle después del último día de tratamiento. En el Día 169, en ambos estudios 1 y 2 se demostraron aumentos significativos del VEF₁ valle con todas las concentraciones de la combinación de furoato de fluticasona/vilanterol en comparación con placebo (Tabla 5). La comparación de BREO ELLIPTA 100/25 con vilanterol no alcanzó significación estadística (Tabla 5). -----

Los estudios 1 y 2 evaluaron al VEF₁ como un criterio de valoración secundario. El VEF₁ pico se definió como el VEF₁ máximo posterior a la dosis registrado en las 4 horas posteriores a la administración de la primera dosis del medicamento del estudio en el Día 1 (mediciones registradas a los 5, 15 y 30 minutos y a las 1, 2 y 4 horas). En ambos estudios se observaron diferencias en la media de cambio desde la evaluación basal en el VEF₁ pico para los grupos que recibieron BREO ELLIPTA 100/25 en comparación con placebo (152 y 139 ml, respectivamente). La mediana del tiempo hasta el comienzo, definida como un aumento de 100 ml desde la evaluación basal en el VEF₁, fue de 16 minutos en sujetos que recibieron BREO ELLIPTA 100/25. -----

Exacerbaciones: Los estudios 3 y 4 tuvieron una duración de 52 semanas y fueron estudios aleatorizados, doble ciego, diseñados para evaluar el efecto de BREO ELLIPTA sobre la tasa de exacerbaciones moderadas y severas de EPOC. Todos los sujetos se trataron con propionato de fluticasona/salmeterol 250 mcg/50 mcg dos veces por día durante un período de preinclusión de 4 semanas antes de

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

asignarlos aleatoriamente a 1 de los siguientes grupos de tratamiento: BREO ELLIPTA 100/25, BREO ELLIPTA 200/25, furoato de fluticasona/vilanterol 50 mcg/25 mcg o vilanterol 25 mcg. -----

La variable primaria de eficacia en ambos estudios fue la tasa anual de exacerbaciones moderadas/severas. Se evaluó la comparación de la combinación de furoato de fluticasona/vilanterol con vilanterol para analizar la contribución del furoato de fluticasona a BREO ELLIPTA. En estos dos estudios, las exacerbaciones se definieron como agravamiento de 2 síntomas mayores o más (disnea, volumen del esputo y purulencia del esputo) o agravamiento del síntoma mayor junto con cualquiera de los siguientes síntomas menores: dolor de garganta, resfríos /secreción nasal y/o congestión nasal), fiebre sin otra causa y aumento de la tos o sibilancias durante por lo menos 2 días consecutivos. Las exacerbaciones de la EPOC se consideraron moderadas si habían requerido tratamiento con corticosteroides sistémicos y/o antibióticos y severas, si habían requerido hospitalización. -----

Los estudios 3 y 4 incluyeron a 3.255 sujetos, de los cuales 57% eran varones y 85%, caucásicos. Tenían una media de edad de 64 años y un antecedente de tabaquismo promedio de 46 paquetes-años; 44% se identificaron como fumadores actuales. En la selección, la media del porcentaje previsto de VEF₁ post-broncodilatador fue de 45% (rango: 12% a 91%) y la media de la relación VEF₁ post-broncodilatador/CVF fue de 46% (rango: 17% a 81%), indicando que la población de sujetos tenía una alteración obstructiva del flujo aéreo moderada a muy severa. La media del porcentaje de reversibilidad fue de 15% (rango: -65% a 313%). -----

Los sujetos tratados con BREO ELLIPTA 100/25 tuvieron una tasa anual de exacerbaciones moderadas/severas de EPOC más baja que los tratados con vilanterol en ambos estudios (Tabla 6). -----

Tabla 6. Exacerbaciones moderadas y severas de enfermedad pulmonar obstructiva crónica -----

Tratamiento	n	Pasa anual media (exacerbaciones/año)	Índice vs. Vilanterol	IC 95%
Estudio 3				
BREO ELLIPTA 100/25	403	0,90	0,79	0,64, 0,97
BREO ELLIPTA 200/25	409	0,79	0,69	0,56, 0,85
Furoato de fluticasona/v ilanterol 50 mcg/25 mcg	412	0,92	0,81	0,66, 0,99

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

60

Vilanterol 25 mcg	409	1,14	-	-
Estudio 4				
BREO ELLIPTA 100/25	403	0,70	0,66	0,54, 0,81
BREO ELLIPTA 200/25	402	0,90	0,85	0,70, 1,04
Furoato de fluticasona/vilanterol 50 mcg/25 mcg	408	0,92	0,87	0,72, 1,06
Vilanterol 25 mcg	409	1,05	-	-

Estudios con comparadores -----

Se realizaron tres estudios de 12 semanas, aleatorizados, doble ciego, de doble simulación, con BREO ELLIPTA 100/25 una vez por día en comparación con propionato de fluticasona/salmeterol 250 mcg/50 mcg dos veces por día, para evaluar la eficacia sobre la función pulmonar seriada de BREO ELLIPTA en sujetos con EPOC. -----

El criterio de valoración primario de cada estudio fue el cambio desde la evaluación basal en el VEF₁ (0-24 horas) medio ponderado en el Día 84. De los 519 pacientes en el Estudio 5, 64% eran varones y 97%, caucásicos; la media de edad fue de 61 años; el antecedente de tabaquismo promedio fue de 40 paquetes-años y 55% se identificaron como fumadores actuales. En la selección, en el grupo de tratamiento que utilizó BREO ELLIPTA 100/25, la media del porcentaje previsto de VEF₁ post-broncodilatador fue de 48% (rango: 19% a 70%), la media (DE) de la relación VEF₁/CVF fue de 0,51 (0,11) y la media del porcentaje de reversibilidad fue 11% (rango: -12% a 83%). En la selección, en el grupo de tratamiento que utilizó propionato de fluticasona/salmeterol 250 mcg/50 mcg, la media del porcentaje previsto de VEF₁ post-broncodilatador fue de 47% (rango: 14% a 71%), la media (DE) de la relación VEF₁/CVF fue de 0,49 (0,10) y la media del porcentaje de reversibilidad fue 11% (rango: -13% a 50%). -----

De los 511 pacientes en el Estudio 6, 68% eran varones y 94%, caucásicos, la media de edad fue de 62 años, el antecedente de tabaquismo promedio fue de 35 paquetes-años y 52% se identificaron como fumadores actuales. En la selección, el grupo de tratamiento que utilizó BREO ELLIPTA 100/25, la media del porcentaje previsto de VEF₁ post-broncodilatador fue de 48% (rango: 18% a 70%), la media (DE) de la relación VEF₁/CVF fue de 0,51 (0,10) y la media del porcentaje de reversibilidad fue 12% (rango: -56% a

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

77%). En la selección, en el grupo de tratamiento que utilizó propionato de fluticasona/salmeterol 250 mcg/50 mcg, la media del porcentaje previsto de VEF₁ post-broncodilatador fue de 49% (rango: 15% a 70%), la media (DE) de la relación VEF₁/CVF fue de 0,50 (0,10) y la media del porcentaje de reversibilidad fue 12% (rango: -66% a 72%). -----

De los 828 pacientes en el Estudio 7, 72% eran varones y 98%, caucásicos; la media de edad fue de 61 años; el antecedente de tabaquismo promedio fue de 38 paquetes-años y 60% se identificaron como fumadores actuales. En la selección, en el grupo de tratamiento que utilizó BREO ELLIPTA 100/25, la media del porcentaje previsto de VEF₁ post-broncodilatador fue de 48% (rango: 18% a 70%), la media (DE) de la relación VEF₁/CVF fue de 0,52 (0,10) y la media del porcentaje de reversibilidad fue 12% (rango: -26% a 84%). En la selección, en el grupo de tratamiento que utilizó propionato de fluticasona/salmeterol 250 mcg/50 mcg, la media del porcentaje previsto de VEF₁ post-broncodilatador fue de 48% (rango: 16% a 70%), la media (DE) de la relación VEF₁/CVF fue de 0,51 (0,10) y la media del porcentaje de reversibilidad fue 12% (rango: -15% a 67%). -----

En el Estudio 5, la media (EE) de cambio desde la evaluación basal en el VEF₁ (0 a 24 horas) medio ponderado con BREO ELLIPTA 100/25 fue de 174 (15) ml en comparación con 94 (16 ml) con propionato de fluticasona/salmeterol 250 mcg/50 mcg (diferencia entre los tratamientos 80 ml; IC 95%: 37, 124; P <0,001). En los estudios 6 y 7, la media (EE) de cambio desde la evaluación basal en el VEF₁ (0 a 24 horas) medio ponderado con BREO ELLIPTA 100/25 fue de 142 (18) ml y 168(12) ml, respectivamente, en comparación con 114 (18) y 142 (12) ml, respectivamente, para propionato de fluticasona/salmeterol 250 mcg/50 mcg (diferencia entre los tratamientos en el Estudio 6 29 ml; IC 95%: -22, 80; diferencia entre los tratamientos en el Estudio 7 25 ml; IC 95%: -8,59; P = 0,137). -----

Estudio de mortalidad -----

Un estudio aleatorizado, doble ciego, multicéntrico, multinacional evaluó prospectivamente la eficacia de BREO ELLIPTA 100/25 en comparación con placebo sobre la supervivencia. El estudio fue impulsado por eventos y se realizó el seguimiento de los pacientes hasta que se produjo una cantidad suficiente de fallecimientos. En este

GlaxoSmithKline Argentina S.A. 62
Claudia A. Scassera
CO-DIRECTORA TÉCNICA M.P. 18484
APODERADA

estudio, 16.568 sujetos de 40 a 80 años recibieron BREO ELLIPTA 100/25 (n = 4.140), furoato de fluticasona 100 mcg (n = 4.157), vilanterol 25 mcg (n = 4.140) o placebo (n = 4.131). Los sujetos fueron tratados hasta por 4 años, con una mediana de la duración del tratamiento de 1,5 años. La mediana de la duración del seguimiento para el criterio de valoración de la supervivencia fue de 1,8 años para todos los grupos de tratamiento. Todos los sujetos tenían EPOC con limitación moderada al flujo de aire ($\geq 50\%$ y $\leq 70\%$ del VEF₁ previsto) y antecedentes o riesgo de enfermedad cardiovascular. El criterio de valoración primario fue la mortalidad por todas las causas. Los criterios de valoración secundarios de la eficacia incluyeron la tasa de declinación del VEF₁, la tasa anual de exacerbaciones moderadas/severas de EPOC y la calidad de vida relacionada con la salud medida por el Cuestionario Respiratorio de St. George para pacientes con EPOC (SGRQ-C). -----

Supervivencia: La supervivencia con BREO ELLIPTA 100/25 no mejoró significativamente en comparación con el placebo (índice de riesgo 0,88; IC 95%: 0,74, 1,04). La mortalidad por 100 pacientes-años fue de 3,1 para BREO ELLIPTA 100/25, 3,5 para placebo, 3,2 para furoato de fluticasona y 3,4 para vilanterol. -----

Función pulmonar: se calculó una disminución de 8 ml/año durante el tratamiento para BREO ELLIPTA 100/25 en comparación con el placebo en la tasa de declinación de la función pulmonar medida por el VEF₁ (IC 95%: 1, 15).-----

Exacerbaciones: El tratamiento con BREO ELLIPTA 100/25 disminuyó la tasa anual de exacerbaciones moderadas/severas durante el tratamiento un 29% en comparación con el placebo (IC 95%: 22, 35). El tratamiento con BREO ELLIPTA 100/25 redujo la tasa anual de exacerbaciones moderadas/severas un 19% en comparación con el furoato de fluticasona (IC 95%: 12, 26) y un 21% en comparación con el vilanterol (IC 95%: 14, 28). La tasa anual de exacerbaciones moderadas/severas durante el tratamiento fue de 0,25 para BREO ELLIPTA 100/25, 0,35 para el placebo, 0,31 para el furoato de fluticasona y 0,31 para el vilanterol. -----

El tratamiento con BREO ELLIPTA 100/25 redujo la tasa anual de exacerbaciones severas (es decir, que requirieron hospitalización) durante el tratamiento un 27% en comparación con placebo (IC 95%: 13, 39). El tratamiento con BREO ELLIPTA 100/25 redujo la tasa anual de exacerbaciones que requirieron hospitalización durante el

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

63

tratamiento un 11% en comparación con el furoato de fluticasona (IC 95%: -6, 25) y un 9% en comparación con el vilanterol (IC 95%: -8, 24). -----

Calidad de vida relacionada con la salud: El Cuestionario Respiratorio de St. George (SGRQ) es un instrumento específico para la enfermedad informado por el paciente que mide los síntomas, las actividades y el impacto sobre la vida diaria. En este estudio se utilizó el SGRQ-C, una versión más corta derivada del SGRQ original. Los resultados se transformaron al SGRQ con fines informativos. En un subgrupo de 4.443 sujetos, las tasas de sujetos con respuesta durante el tratamiento al año (definidos como un cambio en el puntaje de 4 o más como umbral) fueron de 49% para BREO ELLIPTA 100/25, 47% para placebo, 48% para furoato de fluticasona y 48% para vilanterol (índice de probabilidades 1,18; IC 95%: 0,97, 1,44 para BREO ELLIPTA 100/25 en comparación con el placebo). -----

14.2 Asma -----

La seguridad y eficacia de BREO ELLIPTA se evaluaron en 9.969 sujetos con asma. El programa de desarrollo incluyó 4 estudios confirmatorios (2 de 12 semanas de duración, 1 estudio de exacerbaciones de 24 a 76 semanas de duración), un estudio de 24 semanas con comparador activo con propionato de fluticasona/salmeterol 250 mcg/50 mcg y estudios más breves para determinación del rango de dosis. La eficacia de BREO ELLIPTA se basa principalmente en los estudios de determinación del rango de dosis y en los 4 estudios confirmatorios que se describen a continuación. --

Selección de la dosis para vilanterol -----

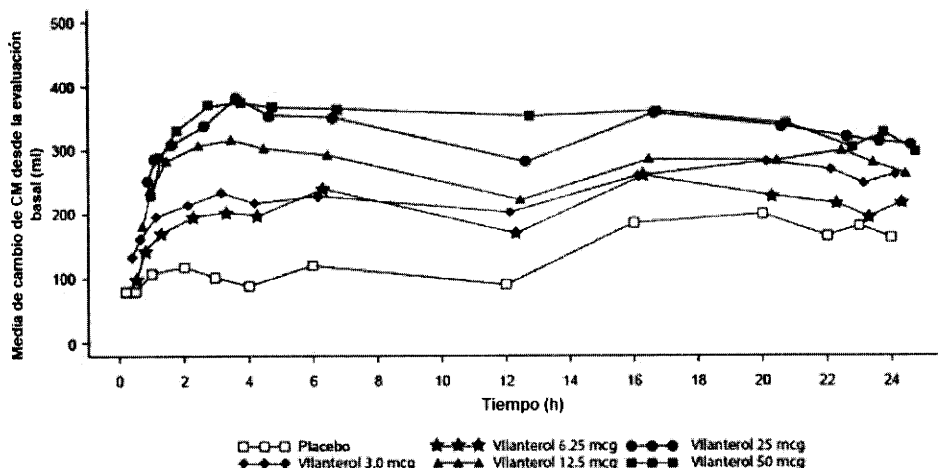
La selección de la dosis para vilanterol en el asma fue respaldada por un estudio de 28 días, aleatorizado, doble ciego, controlado con placebo, de grupos paralelos, que evaluó 5 dosis de vilanterol (3 a 50 mcg) o placebo administrados al atardecer en 607 sujetos con asma. Los resultados demostraron incrementos en el VEF₁ relacionados con la dosis desde la evaluación basal en el Día 1 y en el Día 28 (Figura 5). -----

Figura 5. Media de cambio de cuadrados menores (CM) desde la evaluación basal en el VEF₁ (0-24 h) seriado posterior a la dosis (ml) en los Días 1 y 28 -----

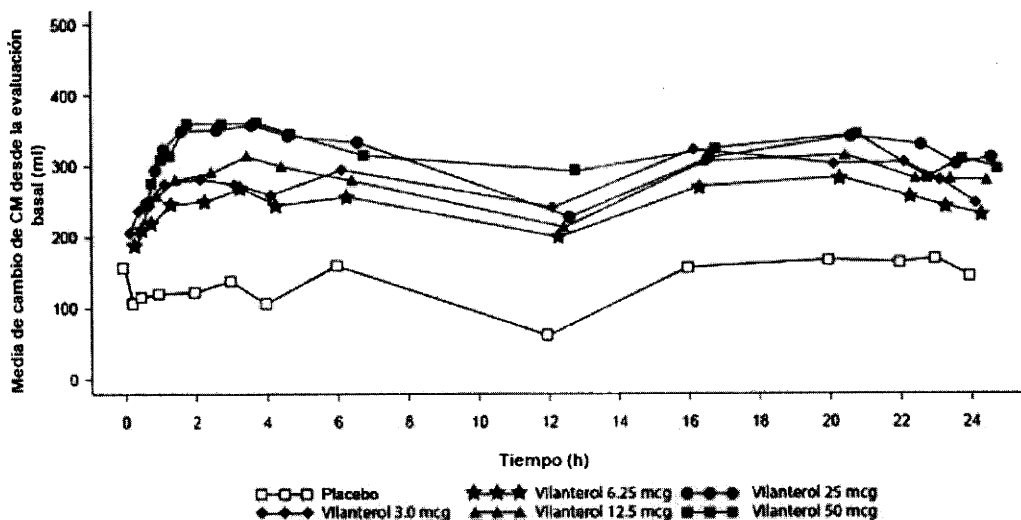
GlaxoSmithKline Argentina S.A.
Claudia A. Scasserá
CO-DIRECTORA TÉCNICA M.P. 18464
APODERADA

64

Día 1



Día 28



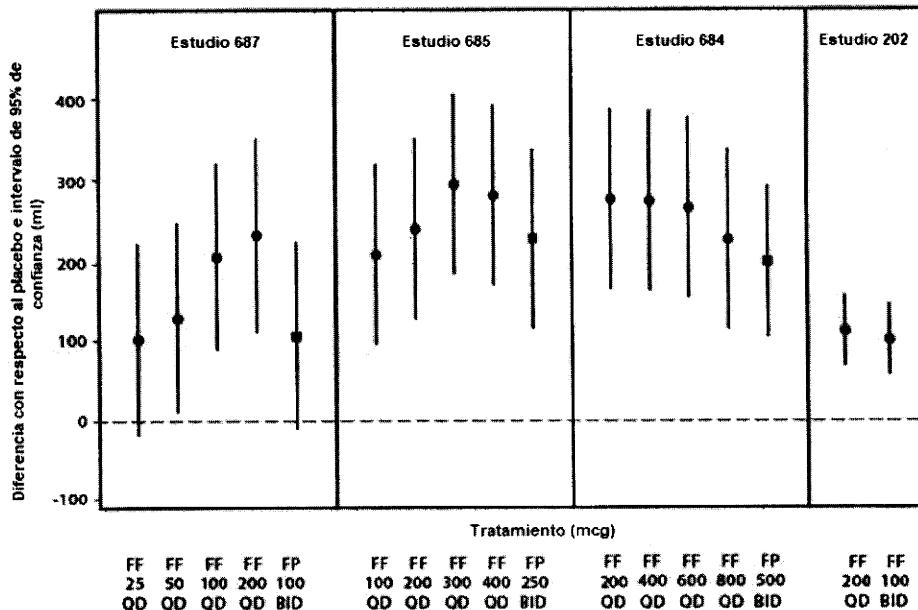
La diferencia en el VEF1 valle en el Día 28 con respecto al placebo para las dosis de 3, 6, 25, 12, 5, 25 y 50 mcg fueron 64 ml (IC 95%: -36, 164), 69 ml (IC 95%: -29, 169), 130 ml (IC 95%: 30, 230), 121 ml (IC 95%: 23, 220) y 162 ml (IC 95%: 62, 261), respectivamente. Estos resultados, así como los de los criterios de valoración secundarios respaldaron la evaluación de vilanterol 25 mcg una vez por día en los estudios confirmatorios para asma.

Selección de la dosis para furoato de fluticasona
 Se evaluaron ocho dosis de furoato de fluticasona, desde 25 hasta 800 mcg una vez por día, en 3 estudios aleatorizados, doble ciego, controlados con placebo, de 8 semanas, en sujetos con asma. Se observó un aumento del VEF₁ valle relacionado con la dosis en la Semana 8 para las dosis de 25 a 200 mcg, sin beneficio adicional constante para dosis

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

mayores de 200 mcg. Para evaluar la frecuencia de la administración, un estudio separado comparó la administración de furoato de fluticasona 200 mcg una vez por día y furoato de fluticasona 100 mcg dos veces por día. Los resultados respaldaron la selección de la frecuencia de dosificación una vez por día (Figura 6).

Figura 6. Estudios de rango de dosis y de frecuencia de la dosificación para furoato de fluticasona



FF = furoato de fluticasona, FP = propionato de fluticasona; QD = una vez por día, BID = dos veces por día.

Estudios confirmatorios

La eficacia de BREO ELLIPTA se evaluó en 4 estudios clínicos aleatorizados, doble ciego, de grupos paralelos en sujetos adolescentes y adultos con asma. Tres (3) estudios estaban diseñados para evaluar la seguridad y eficacia de BREO ELLIPTA administrado una vez por día en sujetos sin control de su enfermedad con sus tratamientos actuales con ICS o combinados de ICS más un LABA (estudios 1, 2 y 3). Se desarrolló un estudio de 24 a 76 semanas de exacerbaciones para demostrar que el tratamiento con BREO ELLIPTA 100/25 disminuía significativamente el riesgo de exacerbaciones asmáticas medidas como el tiempo hasta la primera exacerbación de asma en comparación con furoato de fluticasona 100 mcg (Estudio 5). Este estudio incluyó a sujetos que habían experimentado una exacerbación asmática o más en el año previo al ingreso al estudio. Las características demográficas de estos 4 estudios y del estudio con el comparador (Estudio 6) se presentan en la

Tabla 7. Aunque en estos estudios se incluyeron sujetos de 12 a 17 años, el uso de BREO ELLIPTA no ha sido aprobado para este grupo etario [ver Indicaciones (1.2), Reacciones adversas (6.2), Uso en poblaciones específicas (8.4)]. ----

Tabla 7. Características demográficas de los estudios de asma 1, 2, 3, 5 y 6 -----

Parámetro	Estudio 1 n = 609	Estudio 2 n = 1.039	Estudio 3 n = 586	Estudio 5 n = 2.019	Estudio 6 n = 806
Media de edad (años) (rango)	40 (12, 84)	46 (12, 82)	46 (12, 76)	42 (12, 82)	43 (12, 80)
Mujeres (%)	58	60	59	67	61
Caucásicos (%)	84	88	84	73	59
Duración del asma (años)	12	18	16	16	21
Nunca fumaron ^a (%)	N/A	84	N/A	86	81
VEF ₁ predosis (l) basal	2,32	1,97	2,15	2,20	2,03
Media de porcentaje de VEF ₁ previsto basal (%)	70	62	67	72	68
% de reversibilidad	29	30	29	24	28
Reversibilidad absoluta (ml)	614	563	571	500	512

N/A = no se recogieron datos. -----

^a Los estudios no incluyeron fumadores actuales; los exfumadores tenían antecedentes de menos de 10 paquetes por año. -----

Los estudios 1, 2 y 3 tuvieron 12 o 24 semanas de duración y evaluaron la eficacia de BREO ELLIPTA sobre la función pulmonar en sujetos con asma. En el Estudio 1, los sujetos fueron asignados aleatoriamente a BREO ELLIPTA 100/25, furoato de fluticasona 100 mcg o placebo. En el Estudio 2 los sujetos fueron asignados aleatoriamente a BREO ELLIPTA 100/25, BREO ELLIPTA 200/25 o furoato de fluticasona 100 mcg. En el Estudio 3, los sujetos fueron asignados aleatoriamente a BREO ELLIPTA 200/25, furoato de fluticasona 200 mcg o propionato de fluticasona 500 mcg. Todas las inhalaciones se administraron una vez por día, con la excepción del furoato de fluticasona, que se administró dos veces por día. Los sujetos que recibían un ICS o un ICS más un LABA (las dosis de los ICS variaron según el estudio y la severidad del asma) ingresaron a un período de preinclusión durante el cual se suspendió el tratamiento con LABA. Los sujetos que informaron síntomas o uso de medicación de rescate agonista beta 2 durante el período de preinclusión continuaron en el estudio. -----

En los estudios 1 y 3, el cambio desde la evaluación basal en la media ponderada de VEF₁ (0 a 24 horas) y el cambio desde la evaluación basal en el VEF₁ valle aproximadamente 24 horas después de la última dosis en el criterio de valoración del estudio (12 y 24 semanas, respectivamente) fueron los criterios de valoración de la eficacia co-primarios. En el estudio 2, el cambio desde la evaluación basal en la media ponderada de VEF₁ (0 a 24 horas) en la Semana 12 fue el criterio de valoración primario de la eficacia; el cambio desde la evaluación basal en el VEF₁ valle aproximadamente 24 horas después de la última dosis en la Semana 12 fue un criterio de valoración secundario (ver Tabla 8). La media ponderada de VEF₁ (0 a 24 horas) se derivó de mediciones seriadas obtenidas de evaluaciones realizadas dentro de los 30 minutos previos a la dosis y posteriores a ella a los 5, 15 y 30 minutos y 1, 2, 3, 4, 5, 12, 16, 20, 23 y 24 horas después de la dosis final. Otros criterios de valoración secundarios incluyeron el cambio desde la evaluación basal en el porcentaje de períodos de 24 horas sin medicación de rescate y el porcentaje de períodos de 24 horas sin síntomas a lo largo del período de tratamiento. -----

Tabla 8. Cambio desde la evaluación basal en la media ponderada de VEF₁ (0-24 h) (ml) y VEF₁ valle (ml) en el criterio de valoración del estudio (Estudios 1, 2 y 3) ----

Estudio (duración) Tratamiento de base	n	Media ponderada de VEF ₁ (0-24 h) (ml)		
		Diferencia con respecto a		
		Placebo (IC 95%)	Furoato de fluticasona 100 mcg (IC 95%)	Furoato de Fluticasona 200 mcg (IC 95%)
Estudio 1 (12 semanas)				
Dosis bajas a intermedias de ICS o ICS en dosis bajas + LABA				
BREO ELLIPTA 100/25	108	302 (178, 426)	116 (-5, 236)	--
Estudio 2 (12 semanas)				
Dosis intermedias a elevadas de ICS o ICS en dosis intermedias + LABA				
BREO ELLIPTA 100/25	312	--	108 (45, 171)	--
Estudio 3 (24 semanas)				
Dosis elevadas de ICS o ICS en dosis intermedias + LABA				
BREO ELLIPTA 200/25	89	--	--	136 (1, 270)
Estudio (duración) Tratamiento de base	n	VEF ₁ valle (ml)		
		Diferencia con respecto a		
		Placebo (IC 95%)	Furoato de fluticasona 100 mcg (IC 95%)	Furoato de Fluticasona 200 mcg (IC 95%)
Estudio 1 (12 semanas)				
Dosis bajas a intermedias de ICS o ICS en dosis bajas + LABA				
BREO ELLIPTA 100/25	200	172 (87, 258)	36 (-48, 120)	--

GlaxoSmithKline Argentina S.A.
Claudia A. Scasseria
CO-DIRECTORA TÉCNICA M.P. 18464 68
APODERADA

Estudio 2 (12 semanas)					
Dosis intermedias a elevadas de ICS o ICS en dosis intermedias + LABA					
BREO	ELLIPTA	334	--	77	--
100/25				(16, 138)	
Estudio 3 (24 semanas)					
Dosis elevadas de ICS o ICS en dosis intermedias + LABA					
BREO	ELLIPTA	187	--	--	193
200/25					(108, 277)

ICS = corticosteroide inhalado, LABA = agonista adrenérgico beta 2 de acción prolongada. -----

En el Estudio 1, se evaluó la media ponderada del VEF₁ (0 a 24 horas) en un subgrupo de sujetos (n = 309). En la Semana 12, el cambio desde la evaluación basal en la media ponderada del VEF₁ (0 a 24 horas) fue significativamente mayor para BREO ELLIPTA 100/25 que para el placebo (302 ml; IC 95%: 178, 426; P <0,001) (Tabla 8); el cambio desde la evaluación basal en la media ponderada del VEF₁ (0 a 24 horas) para BREO ELLIPTA 100/25 fue numéricamente mayor que para el furoato de fluticasona 100 mcg pero no alcanzó significación estadística (116 ml; IC 95%: -5, 236). En la Semana 12 el cambio desde la evaluación basal en el VEF₁ valle fue significativamente mayor para BREO ELLIPTA 100/25 que para el placebo (172 ml; IC 95% 87, 258, P <0,001) (Tabla 8); el cambio desde la evaluación basal en el VEF₁ valle para BREO ELLIPTA 100/25 fue numéricamente mayor que para el furoato de fluticasona 100 mcg, pero no alcanzó significación estadística (36 ml; IC 95%: -48, 120). -----

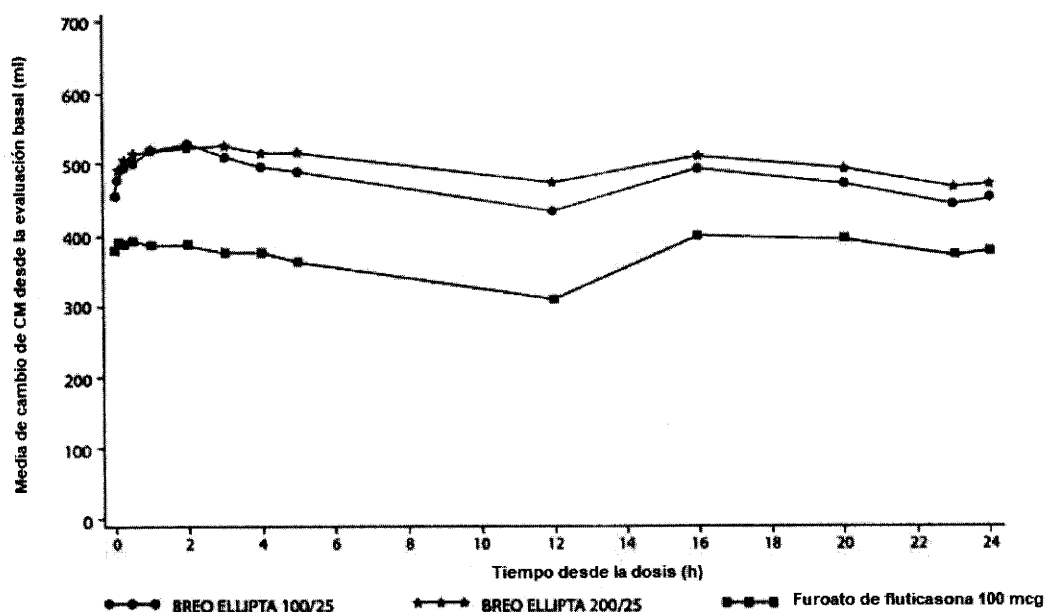
En el Estudio 2, el cambio desde la evaluación basal en la media ponderada del VEF₁ (0 a 24 horas) fue significativamente mayor para BREO ELLIPTA 100/25 que para el furoato de fluticasona 100 mcg (108 ml; IC 95%: 45, 171; P<0,001) en la Semana 12 (Tabla 8). En un análisis descriptivo, el cambio desde la evaluación basal en la media ponderada del VEF₁ (0 a 24 horas) para BREO ELLIPTA 200/25 fue numéricamente mayor que para BREO ELLIPTA 100/25 (24 ml; IC 95%: -37, 86) en la Semana 12. El cambio desde la evaluación basal en el VEF₁ valle fue significativamente mayor para BREO ELLIPTA 100/25 que para furoato de fluticasona 100 mcg (77 ml, IC 95%: 16, 138; P = 0,014) en la Semana 12 (Tabla 8). En un análisis descriptivo, el cambio desde la evaluación basal en el VEF₁ valle para BREO ELLIPTA 200/25 fue numéricamente mayor que para BREO ELLIPTA 100/25 (16 ml; IC 95%: -46, 77) en la Semana 12. --

En el Estudio 3, el cambio desde la evaluación basal en la media ponderada del VEF₁ (0 a 24 horas) fue

significativamente mayor para BREO ELLIPTA 200/25 que para furoato de fluticasona 200 mcg (136 ml; IC 95%: 1, 270; P = 0,048) en la Semana 24 (Tabla 8). El cambio desde la evaluación basal en el VEF₁ valle fue significativamente mayor para BREO ELLIPTA 200/25 que para furoato de fluticasona 200 mcg (193 ml; IC 95%: 108, 277; P <0,001) en la Semana 24. -----

Se demostró mejoría de la función pulmonar a través de las medias ponderadas de VEF₁ (0 a 14 horas) en el período de 24 horas posteriores a la dosis final de BREO ELLIPTA en los Estudios 2 y 3. Se realizaron mediciones seriadas de VEF₁ dentro de los 30 minutos previos a la dosis y en evaluaciones posteriores a la dosis a los 5, 15 y 30 minutos y 1, 2, 3, 4, 5, 12, 16, 20, 23 y 24 horas después en los Estudios 1, 2 y 3. La Figura 7 es representativa de lo observado en el Estudio 2. -----

Figura 7. Media de cambio de cuadrados menores (CM) desde la evaluación basal en evaluaciones seriadas individuales del VEF₁ (ml) a lo largo de 24 horas después de 12 semanas de tratamiento (Estudio 2) -----



Los sujetos que recibieron BREO ELLIPTA 100/25 (Estudio 2) o BREO ELLIPTA 200/25 (Estudio 3) exhibieron mejorías desde la evaluación basal significativamente mayores en el porcentaje de períodos de 24 horas sin necesidad de utilizar medicación de rescate con agonistas beta 2 y de períodos de 24 horas sin síntomas de asma en comparación con los sujetos que recibieron furoato de fluticasona 100 mcg o furoato de fluticasona 200 mcg, respectivamente. En un análisis descriptivo (Estudio 2) los sujetos que

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

recibieron BREO ELLIPTA 200/25 tuvieron mejorías numéricas con respecto a la evaluación basal en el porcentaje de períodos de 24 horas sin necesidad de utilizar medicación de rescate con agonistas beta 2 y de períodos de 24 horas sin síntomas de asma en comparación con los sujetos que recibieron BREO ELLIPTA 100/25. -----

El Estudio 5 tuvo una duración de 24 a 76 semanas y fue un estudio de exacerbaciones impulsado por eventos, medidos por el tiempo hasta la primera exacerbación asmática en comparación con furoato de fluticasona 100 mcg en sujetos con asma. Sujetos que recibían ICS en dosis bajas a elevadas (propionato de fluticasona 100 mcg a 500 mcg dos veces por día o equivalente) o ICS en dosis bajas a intermedias más un LABA (propionato de fluticasona/salmeterol 100 mcg/50 mcg a 250 mcg/50 mcg dos veces por día o equivalente) y antecedentes de 1 exacerbación de asma o más que requirió tratamiento con corticosteroides orales/sistémicos o una consulta a un departamento de emergencias u hospitalización para el tratamiento del asma en el año previo a la inclusión en el estudio, ingresaron a un período de preinclusión durante el cual se suspendió el tratamiento con LABA. Los sujetos que informaron síntomas y/o uso de medicación de rescate con un agonista beta 2 durante el período de preinclusión continuaron en el estudio. -----

El criterio de valoración primario fue el tiempo hasta la primera exacerbación de asma. Esta se definió como el deterioro del asma que requirió el uso de un corticosteroide sistémico durante al menos 3 días u hospitalización o consulta a un departamento de emergencias debida al asma que requirió tratamiento con corticosteroides sistémicos. La tasa de exacerbaciones del asma fue un criterio de valoración secundario. El índice de riesgo del Modelo de Cox para el análisis del tiempo hasta la primera exacerbación del asma para BREO ELLIPTA 100/25 en comparación con furoato de fluticasona 100 mcg fue 0,795 (IC 95%: 0,642, 0,985). Esto representa una disminución de 20% en el riesgo de experimentar una exacerbación de asma para sujetos tratados con BREO ELLIPTA 100/25 en comparación con furoato de fluticasona 100 mcg ($P = 0,036$). Se observaron tasas medias anuales de exacerbaciones de asma de 0,14 y 0,19 en sujetos tratados con BREO ELLIPTA 100/25 en comparación con furoato de

GlaxoSmithKline Argentina S.A.
Claudia A. Scasserra
CO-DIRECTORA TÉCNICA M.P. 18494
APODERADA

71

-187-

fluticasona 100 mcg, respectivamente (25% de reducción de la tasa; IC 95%: 5%, 40%). -----

Estudio con comparador -----

El estudio 6 tuvo una duración de 24 semanas y comparó la eficacia de BREO ELLIPTA 100/25 administrado una vez por día con propionato de fluticasona/salmeterol 250 mcg/50 mcg administrado dos veces por día (N = 806). Los sujetos que recibían ICS en dosis intermedias (propionato de fluticasona 250 mcg dos veces por día o equivalente) ingresaron a un período de preinclusión de 4 semanas durante el cual todos los sujetos recibieron propionato de fluticasona 250 mcg dos veces por día. El criterio de valoración primario fue el cambio desde la evaluación basal en la media ponderada del VEF₁ (0 a 24 horas) en la Semana 24. -----

La media de cambio (EE) desde la evaluación basal en la media ponderada del VEF₁ (0 a 24 horas) para BREO ELLIPTA 100/25 fue 341 (18,4) ml en comparación con 377 (18,5) ml para propionato de fluticasona/salmeterol 250 mcg/50 mcg (diferencia entre los tratamientos de -37 ml; IC 95%: -88, 15; P = 0,162). -----

16 PRESENTACIÓN/ ALMACENAMIENTO Y MANIPULACIÓN -----

BREO ELLIPTA se presenta como un inhalador de plástico descartable de color gris claro y celeste que contiene 2 tiras laminadas, cada una con 30 blísteres (o 14 blísteres para el envase institucional). Una tira contiene furoato de fluticasona (100 o 200 mcg por blíster) y la otra contiene vilanterol (25 mcg por blíster). Se utiliza un blíster de cada tira para crear 1 dosis. El inhalador está envasado en una bandeja laminada que lo protege de la humedad con un desecante y una tapa desprendible en los siguientes envases: -----

NDC 0173-0859-10 BREO ELLIPTA 100/25 30 inhalaciones (60 blísteres) -----

NDC 0173-0859-14 BREO ELLIPTA 100/25 14 inhalaciones (28 blísteres), envase institucional -----

NDC 0173-0882-10 BREO ELLIPTA 200/25 30 inhalaciones (60 blísteres) -----

NDC 0173-0882-14 BREO ELLIPTA 200/25 14 inhalaciones (28 blísteres), envase institucional -----

Almacenar a temperatura ambiente entre 68°F y 77°F (20°C y 25°C); se permiten excursiones entre 59°F y 86°F (15°C a 30°C) [Ver Temperatura Ambiente Controlada de la USP].

GlaxoSmithKline Argentina S.A.
Claudia A. Scasserra
CO-DIRECTORA TÉCNICA M.P. 1241
APODERADA

Almacenar en un lugar seco, alejado del calor directo o de la luz solar. Mantener fuera del alcance de los niños. ---- BREO ELLIPTA debe almacenarse en el interior de la bandeja laminada protectora de la humedad sin abrir y sólo debe retirarse de la bandeja inmediatamente antes del primer uso. Descartar BREO ELLIPTA 6 semanas después de abrir la bandeja laminada o cuando el contador indique "0" (cuando se hayan utilizado todos los blísteres), lo que ocurra en primer lugar. El inhalador no es reutilizable. No intente desarmar el inhalador. -----

17 INFORMACIÓN DE ASESORAMIENTO PARA PACIENTES -----

Aconseje al paciente para que lea la etiqueta para pacientes aprobada por la FDA (Información para pacientes e instrucciones para el uso). -----

Eventos serios relacionados con el asma -----

Informar a los pacientes con asma que cuando un LABA se utiliza solo aumenta el riesgo de hospitalizaciones o muertes relacionadas con el asma. Los datos disponibles muestran que cuando se utilizan juntos un ICS y un LABA, como BREO ELLIPTA, no se observa un aumento significativo del riesgo de experimentar estos eventos. -----

No es para síntomas agudos -----

Informar a los pacientes que BREO ELLIPTA no está previsto para aliviar síntomas agudos de EPOC o asma y que no deben utilizarse dosis adicionales para este fin. Aconsejar a los pacientes que traten los síntomas agudos con un agonista beta 2 de acción corta inhalado, como albuterol. Entregar a los pacientes esta clase de medicamentos e instruirlos sobre su uso. -----

Indicar a los pacientes que busquen atención médica de inmediato si experimentan cualquiera de los siguientes: ---

- Disminución de la efectividad de agonistas beta 2 de acción corta inhalados -----
- Necesidad de más inhalaciones que las habituales de agonistas beta 2 de acción corta inhalados -----
- Disminución significativa de la función pulmonar según lo indicado por el médico -----

Indicar a los pacientes que no deben suspender el tratamiento con BREO ELLIPTA sin la guía de un médico/profesional del equipo de salud porque los síntomas pueden reaparecer después de la discontinuación. -----

GlaxoSmithKline Argentina S.A.
Claudia A. Scasserra
CO-DIRECTORA TÉCNICA M.P. 18461
APODERADA

No utilizar agonistas beta 2 de acción prolongada adicionales -----

Indicar a los pacientes que no utilicen otros LABA para EPOC y asma. -----

Efectos locales -----

Informar a los pacientes que se produjeron infecciones localizadas por *Candida albicans* en la cavidad bucal y la faringe en algunos pacientes. Si se produce candidiasis orofaríngea, tratarla con tratamiento antifúngico local o sistémico (es decir, oral) adecuado mientras se continúa el tratamiento con BREO ELLIPTA, pero en ocasiones es necesario interrumpir transitoriamente el tratamiento con BREO ELLIPTA bajo estricta supervisión médica. Aconsejar a los pacientes que se enjuaguen la boca con agua, sin tragarla, después de la inhalación para ayudar a disminuir el riesgo de muguet. -----

Neumonía -----

Los pacientes con EPOC tienen mayor riesgo de neumonía; se les debe indicar que se comuniquen con sus profesionales de la atención de la salud si presentan síntomas de neumonía. -----

Inmunosupresión -----

Advertir a los pacientes que reciben dosis inmunosupresivas de corticosteroides que eviten la exposición a varicela o sarampión y, si se exponen, que consulten a sus médicos de inmediato. Informar a los pacientes sobre el riesgo de agravamiento de tuberculosis o infecciones fúngicas, bacterianas, virales o parasitarias existentes o de herpes simple ocular. -----

Hipercorticismo y supresión suprarrenal -----

Advertir a los pacientes que BREO ELLIPTA puede causar efectos de corticosteroides sistémicos de hipercorticismo y supresión suprarrenal. Además, informar a los pacientes que se produjeron muertes debidas a insuficiencia suprarrenal durante y después de la transferencia de los corticosteroides sistémicos. Los pacientes deben suspender gradualmente los corticosteroides sistémicos si cambian por BREO ELLIPTA. -----

Disminución de la densidad mineral ósea -----

Aconsejar a los pacientes que tienen mayor riesgo de disminución de la DMO que el uso de corticosteroides puede agregar un riesgo adicional. -----

GlaxoSmithKline Argentina S.A.
Claudia A. Scaserra
CO-DIRECTORA TÉCNICA M.P. 12464 74
APODERADA

Glaucoma y cataratas -----
Advertir a los pacientes que el uso prolongado de ICS puede aumentar el riesgo de algunos problemas oculares (cataratas o glaucoma). Considerar la realización de exámenes oculares regulares. -----

Riesgos asociados con el tratamiento con agonistas beta ---
Informar a los pacientes sobre los efectos adversos asociados con los agonistas beta 2, como palpitaciones, dolor torácico, aceleración de la frecuencia cardíaca, temblor o nerviosismo. -----

Reacciones de hipersensibilidad, incluyendo anafilaxia ----
Advertir a los pacientes que pueden producirse reacciones de hipersensibilidad (por ejemplo, anafilaxia, angioedema, erupción, urticaria) después de la administración de BREO ELLIPTA. Indicar a los pacientes que discontinúen BREO ELLIPTA si experimentan estas reacciones. Se informaron reacciones anafilácticas en pacientes con alergia severa a la proteína de la leche después de la inhalación de otros medicamentos en polvo que contienen lactosa; por lo tanto, los pacientes con alergia severa a la proteína de la leche no deben utilizar BREO ELLIPTA. -----

Las marcas registradas son propiedad o tienen licencia del grupo de empresas de GSK. -----
BREO ELLIPTA fue desarrollado en colaboración con Innoviva. -----
INNOVIVA -----




GlaxoSmithKline -----
Research Triangle Park, NC 27709 -----
©2019 Grupo de empresas de GSK o su licenciante. -----
BRE: 10PI -----

COPIA CERTIFICADA EN FOJA DE ACTUACIÓN NOTARIAL T020462665

ES TRADUCCIÓN FIEL Y COMPLETA en setenta y cinco (75) carillas al idioma español del documento adjunto redactado en inglés que he tenido a la vista y al que me remito, en la Ciudad Autónoma de Buenos Aires, a los 5 días del mes de noviembre de 2019. -----

COLEGIO DE TRADUCTORES PÚBLICOS
DE LA CIUDAD DE BUENOS AIRES
Comisión de la Legitimación
Nº 78683/19
JACQUELINE BROWN McCONNELL


GlaxoSmithKline Argentina S.A.
Claudia A. Scasserra
CO-DIRECTORA TÉCNICA M.P. 18404
APODERADA
75
MIRIAM F. WACHTEL
TRADUCTORA PÚBLICA
IDIOMA INGLÉS
MAT. Tº IX - Fº 277 CAPITAL FEDERAL
INSCRIP. C.T.P.C.B.A. Nro. 2420



COLEGIO DE TRADUCTORES PÚBLICOS DE LA CIUDAD DE BUENOS AIRES

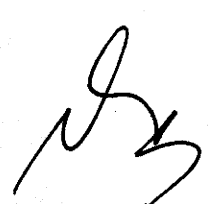
República Argentina
Ley 20305

LEGALIZACIÓN

Por la presente, el COLEGIO DE TRADUCTORES PÚBLICOS DE LA CIUDAD DE BUENOS AIRES, en virtud de la facultad que le confiere el artículo 10 inc. d) de la ley 20305, certifica únicamente que la firma y el sello que aparecen en la traducción adjunta concuerdan con los correspondientes al/a la Traductor/a Público/a **WACHTEL, MIRIAM FELISA** que obran en los registros de esta institución, en el folio **277** del Tomo **9** en el idioma **INGLÉS**

Legalización número: **78683**

Buenos Aires, 08/11/2019


MARCELO F. SIGALOFF
Gerente Dpto. de Legalizaciones
Colegio de Traductores Públicos
de la Ciudad de Buenos Aires

ESTA LEGALIZACIÓN NO SE CONSIDERARÁ VÁLIDA SIN EL CORRESPONDIENTE
TIMBRADO DE CONTROL EN LA ÚLTIMA HOJA DE LA TRADUCCIÓN ADJUNTA

Control interno: 44525078683

GlaxoSmithKline Argentina S.A.
Claudia A. Scasserra
CO-DIRECTORA TÉCNICA M.P. 184
APODERADA



By virtue of the authority vested in the COLEGIO DE TRADUCTORES PÚBLICOS DE LA CIUDAD DE BUENOS AIRES (Buenos Aires Sworn Translators Association) by Argentine law No. 20 305 section 10(d), I hereby CERTIFY that the seal and signature affixed on the attached translation are consistent with the seal and signature on file in our records.

The Colegio de Traductores Públicos de la Ciudad de Buenos Aires only certifies that the signature and seal on the translation are genuine; it will not attest to the contents of the document.

THIS CERTIFICATION WILL BE VALID ONLY IF IT BEARS THE PERTINENT CHECK STAMP ON THE LAST PAGE OF THE ATTACHED TRANSLATION.

Vu par le COLEGIO DE TRADUCTORES PÚBLICOS DE LA CIUDAD DE BUENOS AIRES (Ordre des Traducteurs Officiels de la ville de Buenos Aires), en vertu des attributions qui lui ont été accordées par l'article 10, alinéa d) de la Loi n° 20.305, pour la seule légalisation matérielle de la signature et du sceau du Traductor Público (Traducteur Officiel) apposés sur la traduction du document ci-joint, qui sont conformes à ceux déposés aux archives de cette Institution.

LE TIMBRE APPOSÉ SUR LA DERNIÈRE PAGE DE LA TRADUCTION FERA PREUVE DE LA VALIDITÉ DE LA LÉGALISATION.

Il COLEGIO DE TRADUCTORES PÚBLICOS DE LA CIUDAD DE BUENOS AIRES (Ordine dei Traduttori abilitati della Città di Buenos Aires) CERTIFICA ai sensi dell'articolo 10, lettera d) della legge 20.305 che la firma e il timbro apposti sulla qui unita traduzione sono conformi alla firma e al timbro del Traduttore abilitato depositati presso questo Ente. Non certifica il contenuto della traduzione sulla quale la certificazione è apposta.

LA VALIDITÀ DELLA PRESENTE CERTIFICAZIONE È SUBORDINATA ALL'APPOSIZIONE DEL TIMBRO DI CONTROLLO DEL CTPCBA SULL'ULTIMA PAGINA DELL'ALLEGATA TRADUZIONE.

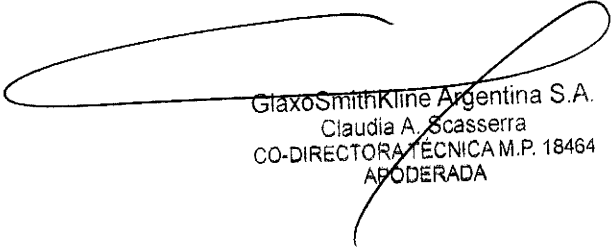
Por meio desta legalização, o COLEGIO DE TRADUCTORES PÚBLICOS DE LA CIUDAD DE BUENOS AIRES (Colégio dos Tradutores Públicos da Cidade de Buenos Aires), no uso de suas atribuições e em conformidade com o artigo 10, alínea "d", da Lei 20.305, somente reconhece a assinatura e o carimbo do Tradutor Público que subscreve a tradução em anexo por semelhança com a assinatura e o carimbo arquivados nos registros desta instituição.

A PRESENTE LEGALIZAÇÃO SÓ TERÁ VALIDADE COM A CORRESPONDENTE CHANCELA MECÂNICA APOSTA NA ÚLTIMA FOLHA DA TRADUÇÃO.

COLEGIO DE TRADUCTORES PÚBLICOS DE LA CIUDAD DE BUENOS AIRES (Kammer der vereidigten Übersetzer der Stadt Buenos Aires). Kraft der Befugnisse, die ihr nach Art. 10 Abs. d) von Gesetz 20.305 zustehen, bescheinigt die Kammer hiermit lediglich die Übereinstimmung der Unterschrift und des Siegelabdruckes auf der beigefügten Übersetzung mit der entsprechenden Unterschrift und dem Siegelabdruck des vereidigten Übersetzers (Traductor Público) in unseren Registern.

DIE VORLIEGENDE ÜBERSETZUNG IST OHNE DEN ENTSPRECHENDEN GEBÜHRENSTEMPEL AUF DEM LETZTEN BLATT DER BEIGEFÜGTEN ÜBERSETZUNG NICHT GÜLTIG.

Nota Aclaratoria



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



Glaxo Wellcome Operations
 Priory Street
 Ware
 Hertfordshire
 SG12 0DJ

T +44 1920 463 933
 www.gsk.com

TO WHOM IT MAY CONCERN

**BREO® ELLIPTA® (FLUTICASONE FUROATE + VILANTEROL TRIFENATATE INHALATION POWDER) 100:25 MICROGRAM AND 200:25 MICROGRAM
 US FDA APPROVED LABEL**

The Food and Drug Administration (FDA) is the principle regulatory authority responsible for regulating manufacturing and distribution of the pharmaceutical products within the United States of America (USA).

The FDA has adopted regulation that govern the content of any labels used on pharmaceuticals products. These are codified in the Code of Federal Regulations (CFR). The specific requirements that govern identification of the drug product manufacturer or distributor are found at 21 CFR 201.1 (annex 1), this section describes the place of finished product manufacturer and associated activities. Where the requirement for declaration of the name of the manufacturer, packer, or distributor **shall be deemed to be satisfied, in the case of a corporate person, only by the actual corporate name**, except that the corporate name may be the name of a parent, subsidiary, or affiliate company where the related companies are under common ownership and control. The corporate name may be preceded or followed by the name of the specific division of the corporation. "Company," "Incorporated," etc., may be abbreviated or omitted and "The" may be omitted. In the case of an individual, partnership, or association, the name under which the business is conducted shall be used.

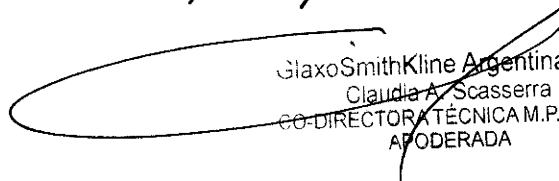
The statement of the place of business shall include the street address, city, State, and ZIP Code. For a foreign manufacturer, the statement of the place of business shall include the street address, city, country, and any applicable mailing code. The street address may be omitted if it is shown in a current city directory or telephone directory. The requirement for inclusion of the ZIP Code shall apply to consumer commodity labels developed or revised after July 1, 1969. In the case of non-consumer packages, the ZIP Code shall appear either on the label or the labelling (including the invoice).

Hence the place of business i.e. GlaxoSmithKline -Research Triangle Park, NC 27709, is the Corporate name and corporate address, which is permitted by regulation and approved by FDA.

Signatory 

Date: 23 JUL 19

Patricia Petch
 Qualified Person


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

Glaxo Operations UK Limited
 Registered in England and Wales
 No. 711851

Registered Office
 980 Great West Road
 Brentford, Middlesex, TW8 9GS



Glaxo Wellcome Operations
Priory Street
Ware
Hertfordshire
SG12 0DJ

T +44 1920 463 933
www.gsk.com

A QUIEN CORRESPONDA

BREO® ELLIPTA® (POLVO PARA INHALACIÓN DE FUROATO DE FLUTICASONA + VILANTEROL TRIFENATATO) 100:25 MICROGRAMOS Y 200:25 MICROGRAMOS ETIQUETA APROBADA POR LA FDA DE EE. UU.

La Administración de Alimentos y Medicamentos (FDA, *Food and Drug Administration*) es la autoridad regulatoria principal que regula la fabricación y distribución de los productos farmacéuticos en los Estados Unidos de América (EE. UU.).

La FDA ha adoptado reglamentaciones que rigen el contenido de las etiquetas utilizadas en los productos farmacéuticos. Ellas se encuentran codificadas en el Código de Regulaciones Federales (CFR, *Code of Federal Regulations*). Los requerimientos específicos que rigen la identificación del distribuidor o fabricante del producto farmacológico se encuentran en 21 CFR 201.1 [Título 21, Capítulo 201, Sección 1 del CFR] (anexo 1); dicha sección describe el lugar del fabricante del producto terminado y las actividades relacionadas. El requerimiento de declarar la denominación del fabricante, empaquetador o distribuidor **se considerará cumplido, en el caso de una persona jurídica, únicamente cuando cuente con la denominación real de la sociedad**, con la salvedad de que la denominación de la sociedad puede ser el nombre de una sociedad controlante, subsidiaria o vinculada, cuando las sociedades relacionadas se encuentren sujetas al dominio y control común. La denominación social puede ser precedida o seguida por la denominación de la división específica de la sociedad. "Company," [Sociedad] "Incorporated" [Sociedad Anónima] etc., pueden abreviarse u omitirse y "The" [La] se puede omitir. En el caso de personas físicas, sociedades personales [*partnership*] o asociaciones se utilizará la denominación con la cual desarrollan las actividades comerciales.

La **declaración del domicilio comercial** debe incluir la dirección, ciudad, Estado y Código Postal. En el caso de fabricantes extranjeros, la declaración del domicilio comercial debe incluir la dirección, ciudad, país y el código postal correspondiente. Se puede omitir la dirección si se encuentra incluida en una guía telefónica o directorio actualizado de la ciudad. El requerimiento de la inclusión del Código Postal será aplicable a las etiquetas de productos de consumo desarrollados o revisados luego del 1 de julio de 1969. En el caso de empaques que no sean para el consumidor, el Código Postal debe incluirse en la etiqueta o en la información del producto (incluida la factura).

Por lo tanto, el domicilio comercial de GlaxoSmithKline -Research Triangle Park, NC 27709, constituye la denominación social y el domicilio social, los cuales se encuentran permitidos por las disposiciones y aprobados por la FDA.

Firma: [Sigue una firma ilegible]

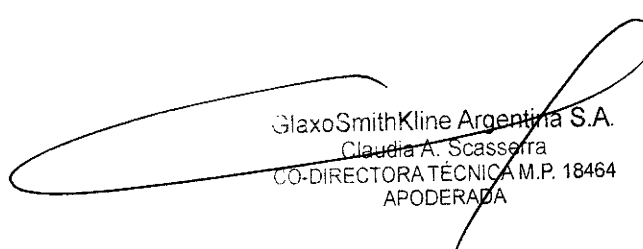
Patricia Petch
Persona Habilitada

Fecha: 23 de julio de 2019

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

Glaxo Operations UK Limited
Registrada en Inglaterra y Gales
No. 711851

Certificado de Inscripción al Registro de Especialidades Medicinales.



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



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

ANEXO III

CERTIFICADO

Expediente Nº: 1-0047-0000-004247-14-1

El Administrador Nacional de la Administración Nacional de Alimentos y Tecnología Médica (ANMAT) certifica que, mediante la Disposición Nº 3800, y de acuerdo a lo solicitado en el tipo de Trámite Nº 1.2.3, por GLAXOSMITHKLINE ARGENTINA S.A., se autorizó la inscripción en el Registro de Especialidades Medicinales (REM), de un nuevo producto importado con los siguientes datos identificatorios característicos:

Nombre comercial: RELVAR ELLIPTA

Nombre/s genérico/s: FUROATO DE FLUTICASONA + VILANTEROL

País de origen de elaboración: INGLATERRA.

País de procedencia: INGLATERRA.

País de consumo de la especialidad medicinal, integrante del Anexo I del Decreto 150/92: INGLATERRA

Nombre o razón social de los establecimientos elaboradores: GLAXO OPERATIONS UK LTD.

Domicilio de los establecimientos elaboradores: PRIORY STREET, WARE, HERTFORDSHIRE, CÓDIO POSTAL SG12 0DJ, INGLATERRA.

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



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

Domicilio de los laboratorios de control de calidad propio: CARLOS CASARES
3690 VICTORIA, PROVINCIA DE BUENOS AIRES.

Los siguientes datos identificatorios autorizados por la presente disposición se detallan a continuación:

Forma farmacéutica: POLVO P/INHALAR.

Nombre Comercial: RELVAR ELLIPTA.

Clasificación ATC: R03AK10.

Indicación/es autorizada/s: ASMA: ESTA INDICADO PARA EL TRATAMIENTO REGULAR DEL ASMA EN ADULTOS Y ADOLESCENTES A PARTIR DE LOS 12 AÑOS DE EDAD CUANDO LA ADMINISTRACION DE UNA COMBINACION (AGONISTA BETA 2 DE ACCION PROLONGADA Y UN CORTICOSTEROIDE INHALADO) SEA APROPIADO: PACIENTES NO CONTROLADOS ADECUADAMENTE CON CORTICOSTEROIDES INHALADOS Y AGONISTA BETA 2 INHALADOS DE ACCION CORTA ADMINISTRADOS "A DEMANDA" EPOC (ENFERMEDAD OBSTRUCTIVA CRONICA): ESTA INDICADO PARA EL TRATAMIENTO SINTOMÁTICO DE ADULTOS CON EPOC, CON UN VEF1 MENOR 70% DEL NORMAL PREDICHO (POST- BRONCODILATADOR) Y UNA HISTORIA CLINICA DE EXACERBACIONES A PESAR DEL USO REGULAR DE UNA TERAPIA BRONCODILATADORA.

Concentración/es: 100 mcg DE FUROATO DE FLUTICASONA, 25 mcg DE VILANTEROL.

Fórmula completa por unidad de forma farmacéutica ó porcentual:

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



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

Genérico/s: FUROATO DE FLUTICASONA 100 mcg, VILANTEROL 25 mcg.

Excipientes: ESTEARATO DE MAGNESIO 125 mcg, LACTOSA MONOHIDRATO 25 mg.

Origen del producto: SINTÉTICO O SEMISINTÉTICO.

Vía/s de administración: INHALATORIA / ORAL.

Envase/s Primario/s: EL INHALADOR CONTIENE DOS TIRAS DE FOIL DE ALUMINIO, UNA CONTENIENDO EL FUROATO DE FLUTICASONA Y OTRA CONTENIENDO EL VILANTEROL.

Presentación: ENVASES CONTENIENDO 14 Y 30 DOSIS.

Contenido por unidad de venta: ENVASES CONTENIENDO 14 Y 30 DOSIS.

Período de vida útil: 24 MESES.

Forma de conservación: ALMACENAR A TEMPERATURA HASTA 25°C, CONSERVAR EN EL EMPAQUE ORIGINAL PARA PROTEGERLO DE LA HUMEDAD.

Condición de expendio: BAJO RECETA.

Forma farmacéutica: POLVO P/INHALAR.

Nombre Comercial: RELVAR ELLIPTA.

Clasificación ATC: R03AK10.

Indicación/es autorizada/s: ASMA: ESTA INDICADO PARA EL TRATAMIENTO REGULAR DEL ASMA EN ADULTOS Y ADOLESCENTES A PARTIR DE LOS 12 AÑOS DE EDAD CUANDO LA ADMINISTRACION DE UNA COMBINACION (AGONISTA BETA 2 DE ACCION PROLONGADA Y UN CORTICOSTEROIDE INHALADO) SEA APROPIADO: PACIENTES NO CONTROLADOS ADECUADAMENTE

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



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

CON CORTICOSTEROIDES INHALADOS Y AGONISTA BETA 2 INHALADOS DE ACCION CORTA ADMINISTRADOS "A DEMANDA" EPOC (ENFERMEDAD OBSTRUCTIVA CRONICA): ESTA INDICADO PARA EL TRATAMIENTO SINTOMÁTICO DE ADULTOS CON EPOC, CON UN VEF1 MENOR 70% DEL NORMAL PREDICHO (POST- BRONCODILATADOR) Y UNA HISTORIA CLINICA DE EXACERBACIONES A PESAR DEL USO REGULAR DE UNA TERAPIA BRONCODILATADORA.

Concentración/es: 200 mcg DE FUROATO DE FLUTICASONA, 25 mcg DE VILANTEROL.

Fórmula completa por unidad de forma farmacéutica ó porcentual:

Genérico/s: FUROATO DE FLUTICASONA 200 mcg, VILANTEROL 25 mcg.

Excipientes: ESTEARATO DE MAGNESIO 125 mcg, LACTOSA MONOHIDRATO 25 mg.

Origen del producto: SINTÉTICO O SEMISINTÉTICO.

Vía/s de administración: INHALATORIA / ORAL.

Envase/s Primario/s: EL INHALADOR CONTIENE DOS TIRAS DE FOIL DE ALUMINIO, UNA CONTENIENDO EL FUROATO DE FLUTICASONA Y OTRA CONTENIENDO EL VILANTEROL.

Presentación: ENVASES CONTENIENDO 14 Y 30 DOSIS.

Contenido por unidad de venta: ENVASES CONTENIENDO 14 Y 30 DOSIS.

Período de vida Útil: 24 MESES.

Forma de conservación: ALMACENAR A TEMPERATURA HASTA 25°C, CONSERVAR EN EL EMPAQUE ORIGINAL PARA PROTEGERLO DE LA HUMEDAD.

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



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

Condición de expendio: BAJO RECETA.

Se extiende a GLAXOSMITHKLINE ARGENTINA S.A. el Certificado N°
57447, en la Ciudad de Buenos Aires, a los _____ días del
mes de 05 JUN 2014 de _____, siendo su vigencia por cinco (5) años a
partir de la fecha impresa en el mismo.

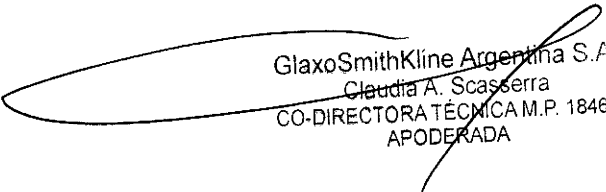
DISPOSICIÓN (ANMAT) N°: 3800


Dr. OTTO A. ORSINGER
Sub Administrador Nacional
A.N.M.A.T.

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

Modificado por Disposición A
18/Dic/14
Unidad de Registro, BU


Farm. AND
Jefa de Departamento
Gestión de Gestión
A.14


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

NMAT N° 8501

Buenos Aires, 25/Nov/15



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

Adrozz
Dra. V. REY
Jefe de Registro
de Especialidad Técnica
A.N.M.A.T.

ANEXO DE AUTORIZACION DE MODIFICACIONES

El Administrador Nacional de la Administración Nacional de Medicamentos, Alimentos y Tecnología Médica (ANMAT), autorizó mediante Disposición N° **8501** a los efectos de ser anexado en el Certificado de Autorización de Especialidad Medicinal N° 57.447 y de acuerdo a lo solicitado por la firma GLAXOSMITHKLINE ARGENTINA S.A. la modificación de los datos característicos, que figuran en tabla al pie, del producto inscripto en el Registro de Especialidades Medicinales (REM) bajo:

Nombre del Producto/Genérico: RELVAR ELLIPTA / FUROATO DE FLUTICASONA + VILANTEROL, forma farmacéutica y concentración: POLVO P/ INHALAR, 100 mcg DE FUROATO DE FLUTICASONA - 25 mcg DE VILANTEROL; POLVO P/ INHALAR, 200 mcg DE FUROATO DE FLUTICASONA - 25 mcg DE VILANTEROL.

Disposición Autorizante de la Especialidad Medicinal N° 3800/14, Expediente trámite de autorización 1-0047-0000-004247-14-1.-

DATO IDENTIFICATORIO A MODIFICAR	DATO AUTORIZADO HASTA LA FECHA	MODIFICACIÓN AUTORIZADA
Período de vida útil:	* POLVO P/ INHALAR - 100 mcg DE FUROATO DE FLUTICASONA - 25 mcg DE VILANTEROL: 24	* POLVO P/ INHALAR - 100 mcg DE FUROATO DE FLUTICASONA - 25 mcg DE VILANTEROL: 24

5

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

Modificado por Disposición A
De Fecha 18/Dic/14
Dep. ...

Farm. ARDR
Jefe de Departam
Dirección de Gestión de
A.S.A.

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

INMAT N° 8501



Buenos Aires, 25/Mar/15

Ministerio de Salud
Secretaría de Políticas,
Regulación e Institutos
A.N.M.A. 7.

[Handwritten signature]
V. REY
de Registro
Farmación Buenos
Aires


	Meses.----- ----- ----- * POLVO P/ INHALAR - 200 mcg DE FUROATO DE FLUTICASONA - 25 mcg DE VILANTEROL: 24 Meses.----- ----- -----	Meses. Una vez abierto, el vencimiento del inhalador es de 6 semanas.----- * POLVO P/ INHALAR - 200 mcg DE FUROATO DE FLUTICASONA - 25 mcg DE VILANTEROL: 24 Meses. Una vez abierto, el vencimiento del inhalador es de 6 semanas.-----
Forma de Conservación:	* POLVO P/ INHALAR, 100 mcg DE FUROATO DE FLUTICASONA - 25 mcg DE VILANTEROL: Almacenar a temperatura hasta 25° C, conservar en el empaque original para protegerlo de la humedad.----- ----- ----- ----- ----- ----- ----- ----- ----- ----- ----- * POLVO P/ INHALAR, 200 mcg DE FUROATO DE FLUTICASONA - 25 mcg DE VILANTEROL: Almacenar a temperatura hasta 25° C, conservar en el empaque original para protegerlo de la humedad.----- ----- -----	* POLVO P/ INHALAR, 100 mcg DE FUROATO DE FLUTICASONA - 25 mcg DE VILANTEROL: Almacenar a temperatura hasta 25° 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. Una vez abierto, el vencimiento del inhalador es de 6 semanas. Conservar en el empaque original para protegerlo de la humedad.----- ----- ----- * POLVO P/ INHALAR, 200 mcg DE FUROATO DE FLUTICASONA - 25 mcg DE VILANTEROL: Almacenar a temperatura hasta 25° C. Si se conserva en la heladera, se debe permitir que el inhalador alcance la temperatura ambiente por

[Handwritten signature]

6

[Handwritten signature]
GlaxoSmithKline Argentina S.A.
Claudia A. Scasserra
CO-DIRECTORA TÉCNICA M.P. 18464
APODERADA

Modificado por Disposición ANM
De fecha 18/Dic/13
Departamento de Registro, Buenos Aires



Farm. ANDRI
Jefe de Departamento
Gerencia de Gestión de
A.N.M.



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

Nº 8501

Mros. 25/Mar/15

V. REY
de Registro
de la Nación
Buenos Aires



Ministerio de Salud
Secretaría de Políticas,
Regulación e Institutos
A.N.M.A.7.

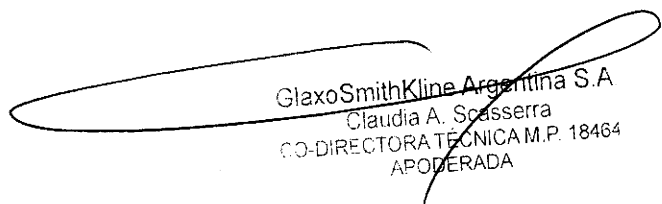
	----- ----- ----- ----- ----- -----	lo menos una hora antes de su uso. Una vez abierto, el vencimiento del inhalador es de 6 semanas. Conservar en el empaque original para protegerlo de la humedad.-----
Indicaciones:	POLVO P/ INHALAR, 200 mcg DE FUROATO DE FLUTICASONA - 25 mcg DE VILANTEROL: ASMA: ESTA INDICADO PARA EL TRATAMIENTO REGULAR DEL ASMA EN ADULTOS Y ADOLESCENTES A PARTIR DE LOS 12 AÑOS DE EDAD CUANDO LA ADMINISTRACIÓN DE UNA COMBINACIÓN (AGONISTA BETA 2 DE ACCION PROLONGADA Y UN CORTICOSTEROIDE INHALADO) SEA APROPIADO: PACIENTES NO CONTROLADOS ADECUADAMENTE CON CONTICORTEROIDES INHALADOS Y AGONISTA BETA 2 INHALADOS DE ACCION CORTA ADMINISTRADOS "A DEMANDA" EPOC (ENFERMEDAD OBSTRUCTIVA CRÓNICA): ESTA INDICADO PARA TRATAMIENTO SINTOMÁTICO EN ADULTOS CON EPOC, CON UN VEF1 MENOR 70% DEL NORMAL PREDICHO (POST-	POLVO P/ INHALAR, 200 mcg DE FUROATO DE FLUTICASONA - 25 mcg DE VILANTEROL: ASMA: ESTA INDICADO PARA EL TRATAMIENTO REGULAR DEL ASMA EN ADULTOS Y ADOLESCENTES A PARTIR DE LOS 12 AÑOS DE EDAD CUANDO LA ADMINISTRACIÓN DE UNA COMBINACIÓN (AGONISTA BETA 2 DE ACCION PROLONGADA Y UN CORTICOSTEROIDE INHALADO) SEA APROPIADO: PACIENTES NO CONTROLADOS ADECUADAMENTE CON CONTICORTEROIDES INHALADOS Y AGONISTA BETA 2 INHALADOS DE ACCION CORTA ADMINISTRADOS "A DEMANDA".----- ----- ----- ----- ----- ----- ----- -----

7

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

FARM. ANDR
Jefe de Departamento
Comisión de Gestión de
A.M.M.

De fecho 18/Dic/14
aprobado por el departamento de registro, que


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

RECEPTE Nº 8501

Mars. 25 / Mar / 15



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

[Handwritten signature]

V. REY
de Registro
Comisión Técnica

	BRONCODILATADOR) Y UNA HISTORIA CLINICA DE EXACERBACIONES A PESAR DEL USO REGULAR DE UNA TERAPIA BRONCODILATADORA.	----- ----- ----- ----- -----
--	--	---

El presente sólo tiene valor probatorio anexo al certificado de Autorización antes mencionado.

Se extiende el presente Anexo de Autorización de Modificaciones del REM a GLAXOSMITHKLINE ARGENTINA S.A. Certificado de Autorización Nº 57.447 Ciudad de Buenos Aires,.....a los días....., del mes de 18 DIC 2014

Expediente Nº 1-0047-0000-009229-14-1

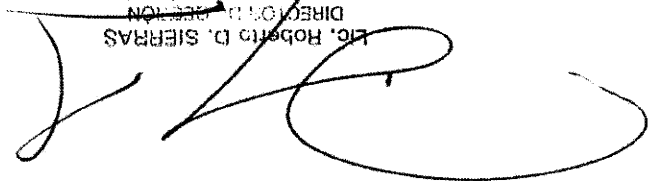
DISPOSICION Nº 8501
mb

[Handwritten mark]

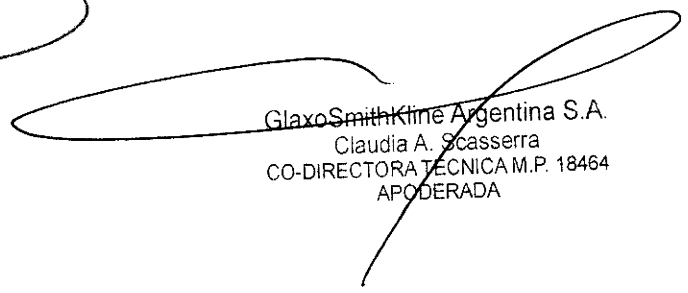
[Handwritten signature]
Ing ROGELIO LOPEZ
Administrador Nacional
A.N.M.A.T.

8
[Handwritten signature]
GlaxoSmithKline Argentina S.A.
Claudia A. Scasserra
CO-DIRECTORA TÉCNICA M.P. 18464
AFODERADA

LIC. Roberto D. SIERRAS
DIRECCIÓN DE REGISTRO
DE INFORMACIÓN TÉCNICA
A.N.M.A.T.



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



Modificado por Resolución N.
12/05/16
de fecha de registro, fue

DISP N° 5315



"2016 - Año del Bicentenario de la Declaración de la Independencia Nacional"

Buenos Aires, 10/08/16

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

ANEXO DE AUTORIZACIÓN DE MODIFICACIONES

El Administrador Nacional de la Administración Nacional de Medicamentos, Alimentos y Tecnología Médica (ANMAT), autorizó mediante Disposición N° 5315 a los efectos de su anexo en el Certificado de Autorización de Especialidad Medicinal N° 57.447 y de acuerdo a lo solicitado por la firma GLAXOSMITHKLINE ARGENTINA S.A., del producto inscripto en el registro de Especialidades Medicinales (REM) bajo:

Nombre comercial / Genérico/s: RELVAR ELLIPTA / FUROATO DE FLUTICASONA - VILANTEROL Forma farmacéutica y concentración: POLVO PARA INHALAR, FUROATO DE FLUTICASONA 92 mcg - VILANTEROL 22 mcg; FUROATO DE FLUTICASONA 184 mcg - VILANTEROL 22 mcg.-

Disposición Autorizante de la Especialidad Medicinal N° 3800/14.

Tramitado por expediente N° 1-47-0000-004247-14-1.

DATO A MODIFICAR	DATO AUTORIZADO HASTA LA FECHA	MODIFICACION AUTORIZADA
Prospectos de información para el paciente.	Anexo de Disposición N° 3800/14.	Prospectos de fs. 279 a 383, corresponde desglosar de fs. 279 a 297 y 336 a 351. Información para el paciente de fs. 384 a 407, corresponde desglosar de fs. 384 a 391.-

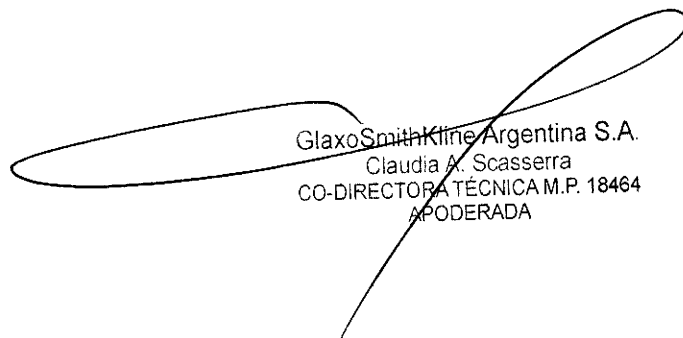
CG 7

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

Modificado por Disposición
De Fecha 12/05/16
Departamento de Registro, Bt



Dr. Roberto D. SIERRAS
DIRECTOR DE GESTIÓN
DE INFORMACIÓN TÉCNICA
A.N.M.A.T.



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

5315



"2016 - Año del Bicentenario de la Declaración de la Independencia Nacional"

BUENOS AIRES, 10/08/16

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

El presente sólo tiene valor probatorio anexo al certificado de Autorización antes mencionado.

Se extiende el presente Anexo de Autorización de Modificaciones del REM a la firma GLAXOSMITHKLINE ARGENTINA S.A., Titular del Certificado de Autorización Nº 57.447 en la Ciudad de Buenos Aires, a los días....., del mes de..... 12 MAYO 2016

Expediente Nº 1-0047-0000-000541-16-2

DISPOSICIÓN Nº 5315
Jfs

CG

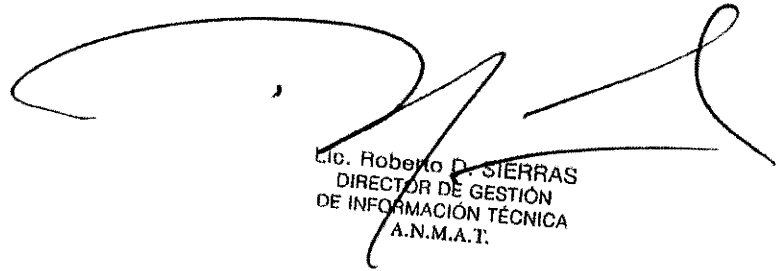
Dr. ROBERTO LEDE
Subadministrador Nacional
A.N.M.A.T.

SECRETARÍA DE POLÍTICAS,
REGULACIÓN E INSTITUTOS
A.N.M.A.T.

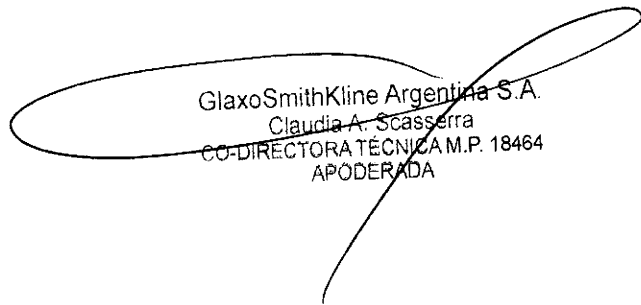
5

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

Modificado por Disposición
De Fecha 12/10/16
Departamento de Registro, B



Lic. Roberto D. SIERRAS
DIRECTOR DE GESTIÓN
DE INFORMACIÓN TÉCNICA
A.N.M.A.T.



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



Buenos Aires, 24/11/16

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

ANEXO DE AUTORIZACIÓN DE MODIFICACIONES

El Administrador Nacional de la Administración Nacional de Medicamentos, Alimentos y Tecnología Médica (ANMAT), autorizó mediante Disposición N° ~~11236~~ **11236** a los efectos de su anexo en el Certificado de Autorización de Especialidad Medicinal N° 57.447 y de acuerdo a lo solicitado por la firma GLAXOSMITHKLINE ARGENTINA S.A., del producto inscripto en el registro de Especialidades Medicinales (REM) bajo:

Nombre comercial / Genérico/s: RELVAR ELLIPTA / FUROATO DE FLUTICASONA - VILANTEROL, Forma farmacéutica y concentración: POLVO PARA INHALAR, 92/22 mcg: FUROATO DE FLUTICASONA MICRONIZADO 100 mcg - VILANTEROL 25 mcg.-

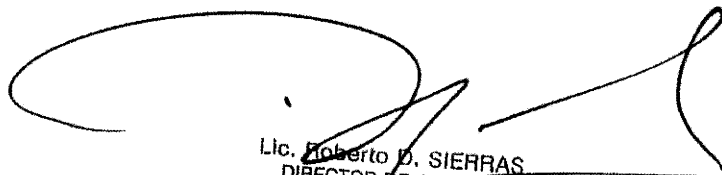
Disposición Autorizante de la Especialidad Medicinal N° 3800/14.

Tramitado por expediente N° 1-47-0000-004247-14-1.

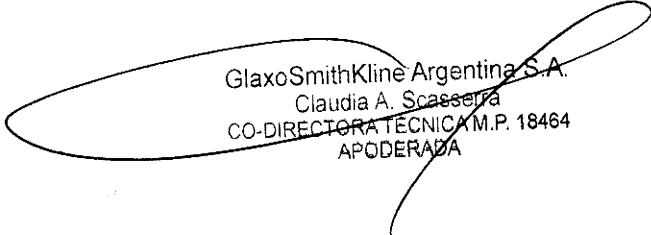
DATO A MODIFICAR	DATO AUTORIZADO HASTA LA FECHA	MODIFICACION AUTORIZADA
Prospectos de información para el paciente.	Anexo de Disposición N° 5315/16.	Prospectos de fs. 58 a 92, 101 a 135 y 144 a 178, corresponde desglosar de fs. 58 a 92. Información para el paciente de fs. 93 a 100, 136 a 143 y 179 a 186, corresponde desglosar de fs. 93 a 100.-

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

Modificado por Disposición A
De Fecha 12/10/16
Departamento de Registro, Bu



Lic. Roberto D. SIERRAS
DIRECTOR DE GESTIÓN
DE INFORMACIÓN TÉCNICA
A.N.M.A.T.



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



"2016 - Año del Bicentenario de la Declaración de la Independencia Nacional"

COMAY Nº 11236

Buenos Aires, 24/11/16

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

El presente sólo tiene valor probatorio anexado al certificado de Autorización antes mencionado.

Se extiende el presente Anexo de Autorización de Modificaciones del REM a la firma GLAXOSMITHKLINE ARGENTINA S.A., Titular del Certificado de Autorización Nº 57.447 en la Ciudad de Buenos Aires, a los días 12 OCT. 2016 de.....

Expediente Nº 1-0047-0000-010956-16-9

DISPOSICIÓN Nº.

Jfs

11236

Dr. ROBERTO LEDE
Subadministrador Nacional
A.N.M.A.T.

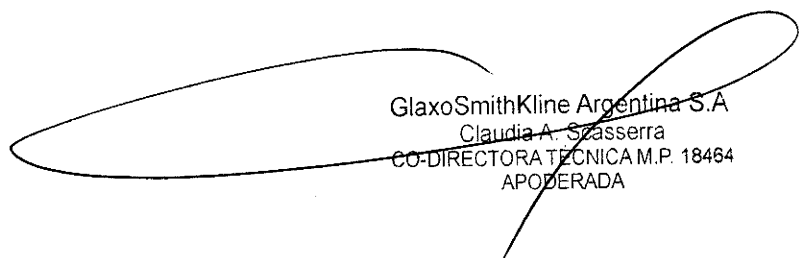
5

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

Modificado por Disposición
De Fecha 29/03/17
Departamento de Registro,



Lic. Roberto D. SIERRAS
DIRECTOR DE GESTIÓN
DE INFORMACIÓN TÉCNICA
A.N.M.A.T.



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



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

ANEXO DE AUTORIZACIÓN DE MODIFICACIONES

El Administrador Nacional de la Administración Nacional de Medicamentos, Alimentos y Tecnología Médica (ANMAT), autorizó mediante Disposición N° **2942** a los efectos de su anexo en el Certificado de Autorización de Especialidad Medicinal N° 57.447 y de acuerdo a lo solicitado por la firma GLAXOSMITHKLINE ARGENTINA S.A., del producto inscripto en el registro de Especialidades Medicinales (REM) bajo:

Nombre comercial / Genérico/s: RELVAR ELLIPTA / FUROATO DE FLUTICASONA - VILANTEROL Forma farmacéutica y concentración: POLVO PARA INHALAR, FUROATO DE FLUTICASONA 100 mcg - VILANTEROL 25 mcg y FUROATO DE FLUTICASONA 200 mcg - VILANTEROL 25 mcg.-

Disposición Autorizante de la Especialidad Medicinal N° 3800/14.

Tramitado por expediente N° 1-47-0000-004247-14-1.

DATO A MODIFICAR	DATO AUTORIZADO HASTA LA FECHA	MODIFICACION AUTORIZADA
Prospectos de información para el paciente.	e Anexo de Disposición N° 11236/16.	Prospectos de fs. 60 a 94, 103 a 137 y 146 a 180, corresponde desglosar de fs. 60 a 94. Información para el paciente de fs. 95 a 102,

Handwritten initials: VP, C4

Handwritten mark: 1

4
GlaxoSmithKline Argentina S.A.
Claudia A. Scasserra
CO-DIRECTORA TÉCNICA M.P. 18464
APODERADA

Modificado por Disposición
De Fecha 29/03/17
Departamento de registro,

Lic. Roberto D. SIERRAS
DIRECTOR DE SECCION
DE INFORMACION TÉCNICA
A.N.M.A.T.

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

RESOLUCIÓN N° 2942

Buenos Aires, 10/09/17



"2017 - AÑO DE LAS ENERGÍAS RENOVABLES"

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

		138 a 145 y 181 a 188, corresponde desglosar de fs. 95 a 102.-
--	--	--

El presente sólo tiene valor probatorio anexo al certificado de Autorización antes mencionado.

Se extiende el presente Anexo de Autorización de Modificaciones del REM a la firma GLAXOSMITHKLINE ARGENTINA S.A., Titular del Certificado de Autorización N° 57.447 en la Ciudad de Buenos Aires, a los días.....,del mes de..... 29 MAR. 2017

Expediente N° 1-0047-0000-000220-17-5

DISPOSICIÓN N°

Jfs

2942

Dr. ROBERTO LEDE
Subadministrador Nacional
A.N.M.A.T.

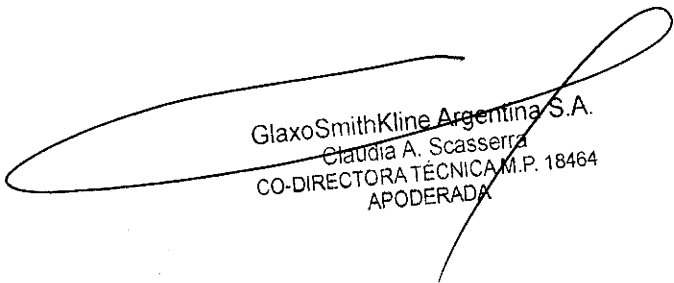
GlaxoSmithKline Argentina S.A.
Claudia A. Scasserra
CO-DIRECTORA TÉCNICA M.P. 18464
APODERADA

----- Conste que se autoriza a la firma GLAXOSMITHKLINE ARGENTINA S.A. propietaria de la Especialidad Medicinal denominada RELVAR ELLIPTA / FUROATO DE FLUTICASONA – VILANTEROL, los nuevos proyectos de prospectos obrantes en los documentos IF-2018-05641558-APN-DERM#ANMAT (92 mcg), IF-2018-05641019-APN-DERM#ANMAT (184 mcg) e información para el paciente obrante en el documento IF-2018-05641852-APN-DERM#ANMAT.-----
Expte.: 1-47-14726-17-1---DISP. N° 3364-----10/04/2018---C.A.B.A.-----11/03/2019--

----- Conste que se autoriza a la firma GLAXOSMITHKLINE ARGENTINA S.A. propietaria de la Especialidad Medicinal denominada RELVAR ELLIPTA / FUROATO DE FLUTICASONA – VILANTEROL, Forma farmacéutica y concentración: POLVO PARA INHALAR / FUROATO DE FLUTICASONA 92 mcg – VILANTEROL 22 mcg – FUROATO DE FLUTICASONA 184 mcg – VILANTERON 22 mcg, el nuevo proyecto de prospecto obrante en el documento IF-2018-36637882-DERM#ANMAT (FUROATO DE FLUTICASONA 92 mcg); IF-2018-36637631-APN-DERM#ANMAT (FUROATO DE FLUTICASONA 184 mcg) e información para el paciente obrante en el documento IF-2018-36638072-APN-DERM#ANMAT.-----
Expte.: 1-47-6127-18-5---DISP. N° 546-----28/09/2018---C.A.B.A.-----11/03/2019-----
cl

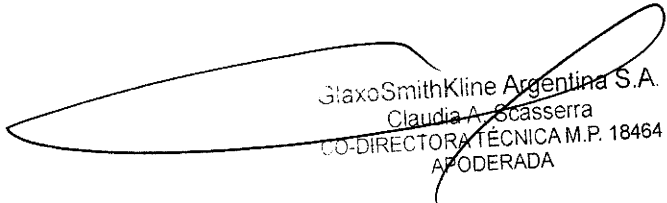


Lic. Roberto D. SIERRAS
DIRECTOR DE GESTIÓN
DE INFORMACIÓN TÉCNICA
A.N.M.A.T.



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

Disposición y Habilitación de GlaxoSmithKline Argentina S.A.



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



República Argentina

MINISTERIO DE SALUD

SECRETARÍA DE POLÍTICAS, REGULACIÓN E INSTITUTOS
ADMINISTRACIÓN NACIONAL DE MEDICAMENTOS, ALIMENTOS Y TECNOLOGÍA MÉDICA

CERTIFICADO DE INSCRIPCIÓN DE ESTABLECIMIENTO

Certifícase que el establecimiento **GLAXOSMITHKLINE ARGENTINA S.A.**, ha sido habilitado como **ELABORADOR DE ESPECIALIDADES MEDICINALES EN LAS FORMAS FARMACÉUTICAS DE COMPRIMIDOS, COMPRIMIDOS RECUBIERTOS, POLVOS NO ESTÉRILES, EN TODOS LOS CASOS SIN PRINCIPIOS ACTIVOS BETALACTÁMICOS, NI CITOSTÁTICOS, NI HORMONALES; COMPRIMIDOS CON PRINCIPIOS ACTIVOS HORMONALES EXCLUSIVAMENTE TIROIDEOS Y LÍQUIDOS NO ESTÉRILES SIN PRINCIPIOS ACTIVOS BETALACTÁMICOS, NI CITOSTÁTICOS, NI HORMONALES. ACONDICIONAMIENTO PRIMARIO DE FORMAS FARMACÉUTICAS SOLIDAS INCLUYENDO CAPSULAS BLANDAS Y ACONDICIONAMIENTO SECUNDARIO DE ESPECIALIDADES MEDICINALES. ELABORADOR DE PRODUCTOS DE HIGIENE PERSONAL, COSMÉTICOS Y PERFUMES. IMPORTADOR Y EXPORTADOR DE ESPECIALIDADES MEDICINALES Y DE PRODUCTOS DE HIGIENE PERSONALES, COSMÉTICOS Y PERFUMES**, con planta sita en Carlos Casares 3690, Localidad de Victoria, Partido de San Fernando, Provincia de Buenos Aires. **DEPÓSITO DE PRODUCTO TERMINADO DE PRODUCTOS DE HIGIENE PERSONAL, COSMÉTICOS Y PERFUMES Y DEVOLUCIONES DE ESPECIALIDADES MEDICINALES**, con planta sita en Av. Roberto Hooke 3905, Localidad de Tortuguitas, Partido de Malvinas Argentinas, Provincia de Buenos Aires. Ambas instalaciones funcionan de forma conjunta.; encontrándose inscripto en el registro de esta **ADMINISTRACIÓN NACIONAL DE MEDICAMENTOS, ALIMENTOS Y TECNOLOGÍA MÉDICA.-**

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

-211-

Expediente N° 1-47-3406-16-6.-

Disposición N° 709/18.-

Legajo N° 6557.-

Ciudad Autónoma de Buenos Aires, 01 de febrero de 2018.-




BARLARO Claudia Alicia
CUIL 2714271139

p/a

Lic. Roberto Daniel SIERRAS

Director

**DIRECCIÓN DE GESTIÓN DE INFORMACIÓN TÉCNICA
ANMAT**


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



República Argentina - Poder Ejecutivo Nacional
2018 - Año del Centenario de la Reforma Universitaria

Disposición

Número: DI-2018-709-APN-ANMAT#MS

CIUDAD DE BUENOS AIRES
Jueves 25 de Enero de 2018

Referencia: 1-47-3406-16-6

VISTO el Expediente n° 1-47-3406-16-6 del Registro de esta Administración Nacional; y

CONSIDERANDO;

Que por dichas actuaciones se tramita la solicitud de la firma GLAXOSMITHKLINE ARGENTINA SA, referida a la habilitación en las condiciones previstas por la Ley n° 16.463, la Resolución 155/98 y el Decreto n° 150/92 y sus modificatorios.

Que la documentación aportada ha satisfecho los requisitos de la normativa aplicable.

Que de acuerdo con lo informado a fojas 469 por el Departamento de Inspecciones de la Dirección de Fiscalización y Gestión de Riesgos de la Dirección Nacional del Instituto Nacional de Medicamentos no existen objeciones técnicas, por lo que puede accederse a lo solicitado.

Que la presente se dicta en ejercicio de las atribuciones conferidas en el Artículo 8, inciso II) del Decreto n° 1.490/92 y Decreto 101 de fecha 16 de diciembre de 2015.

Por ello;

EL ADMINISTRADOR NACIONAL DE LA ADMINISTRACION NACIONAL DE
MEDICAMENTOS ALIMENTOS Y TECNOLOGIA MÉDICA

DISPONE:

ARTICULO 1°.- Habilitase a la firma GLAXOSMITHKLINE ARGENTINA SA como ELABORADOR DE ESPECIALIDADES MEDICINALES EN LAS FORMAS FARMACEUTICAS DE COMPRIMIDOS, COMPRIMIDOS RECUBIERTOS, POLVOS NO ESTERILES, EN TODOS LOS CASOS SIN PRINCIPIOS ACTIVOS BETALACTAMICOS, NI CITOSTATICOS, NI HORMONALES; COMPRIMIDOS CON PRINCIPIOS ACTIVOS HORMONALES EXCLUSIVAMENTE TIROIDEOS Y LIQUIDOS NO ESTERILES SIN PRINCIPIOS ACTIVOS BETALACTAMICOS, NI CITOSTATICOS,

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

NI HORMONALES. ACONDICIONAMIENTO PRIMARIO DE FORMAS FARMACEUTICAS SOLIDAS INCLUYENDO CAPSULAS BLANDAS Y ACONDICIONAMIENTO SECUNDARIO DE ESPECIALIDADES MEDICINALES. ELABORADOR DE PRODUCTOS DE HIGIENE PERSONAL, COSMETICOS Y PERFUMES. IMPORTADOR Y EXPORTADOR DE ESPECIALIDADES MEDICINALES Y DE PRODUCTOS DE HIGIENE PERSONALES, COSMETICOS Y PERFUMES con planta sita en Carlos Casares 3690, Localidad de Victoria, Partido de San Fernando, Provincia de Buenos Aires. DEPOSITO DE PRODUCTO TERMINADO DE PRODUCTOS DE HIGIENE PERSONAL, COSMETICOS Y PERFUMES Y DEVOLUCIONES DE ESPECIALIDADES MEDICINALES con planta sita en Av. Roberto Hooke 3905, Localidad de Tortuguitas, Partido de Malvinas Argentinas, Provincia de Buenos Aires. AMBAS INSTALACIONES PARA FUNCIONAR DE FORMA CONJUNTA.

ARTICULO 2°.- Establécese que la Dirección Técnica continuara siendo ejercida por el farmacéutico EDUARDO DANIEL CAMINO, DNI 12.810.424, Matrícula Nacional N° 12.546.

ARTICULO 3°.- Extiéndase el Certificado correspondiente a la habilitación conferida por el Artículo 1° de la presente Disposición.

ARTICULO 4°.- CANCELASE las Disposiciones N° 7867/13 y 5548/14 fechadas el 21 de agosto de 2014, las cuales deberán ser presentadas en el término de 30 días acompañado de la presente disposición.

ARTICULO 5°.- Acéptanse los planos generados con N° GEDO; PLANO-2017-29945694-APN-DFYGR#ANMAT, PLANO-2017-29945754-APN-DFYGR#ANMAT, PLANO-2017-29945862-APN-DFYGR#ANMAT, PLANO-2017-29945929-APN-DFYGR#ANMAT, PLANO-2017-29946021-APN-DFYGR#ANMAT, PLANO-2017-29946105-APN-DFYGR#ANMAT, PLANO-2017-29946297-APN-DFYGR#ANMAT, PLANO-2017-29946889-APN-DFYGR#ANMAT, PLANO-2017-29946950-APN-DFYGR#ANMAT y PLANO-2017-29948800-APN-DFYGR#ANMAT.

ARTICULO 6°.- Regístrese, gírese a la Dirección de Gestión de Información Técnica para su conocimiento y demás efectos; por Mesa de Entradas notifíquese al interesado y hágase entrega de la presente Disposición, del Certificado mencionado en el Artículo 3° y del plano oficial aprobado. Cumplido, archívese.

Expediente n° 1-47-3406-16-6

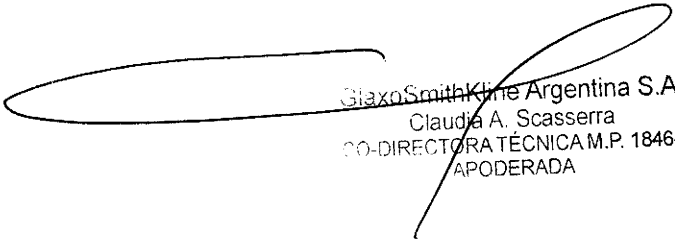
Digitally signed by LEDE Roberto Luis
Date: 2018.01.25 11:35:17 ART
Location: Ciudad Autónoma de Buenos Aires

Roberto Luis Lede
SubAdministrador
Administración Nacional de Medicamentos, Alimentos y Tecnología
Médica

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

Digitally signed by GESTION DOCUMENTAL ELECTRONICA -
GDE
DN: cn=GESTION DOCUMENTAL ELECTRONICA - GDE, o=AR,
ou=MINISTERIO DE MODERNIZACION, ou=SECRETARIA DE
MODERNIZACION ADMINISTRATIVA, serialNumber=CUIT
3371517564
Date: 2018.01.25 11:35:23 -0300

Arancel



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



ANMAT

Administración Nacional de Medicamentos,
Alimentos y Tecnología Médica

Av de Mayo 869 (1084)
Ciudad Autónoma de Buenos Aires

C

Nro. de recibo: 0011-01568885
Fecha: 20/11/2019

C.U.I.T.: 30-66314099-6
IVA EXENTO - GANANCIAS EXENTO
INGRESOS BRUTOS EXENTO
INST. NAC. DE PREV. SOCIAL
INICIO DE ACT.: 2/1/1994

Razon social: GLAXOSMITHKLINE ARGENTINA S.A.

Nro. CUIT: 30517130032

Domicilio legal: Carlos Casares 3690 - CP:1644

IVA: Responsable inscripto

Importe total: \$12900,00

Son pesos: doce mil novecientos con 00/100.-

Conceptos:
2505 - NUEVO PAIS DE ORIGEN ALTERNATIVO (NPOA) -
ESPECIALIDADES MEDICINALES

Total: \$12900,00

El presente recibo tiene una vigencia de 90 días corridos.
Vigente hasta: 18/02/2020

Nro. Operación Interbanking (VEP): 000001107351
Exp.: ----- N° Disp.:

Organismo recaudador: ANMAT

Observaciones: Importe transferido a cuenta recaudadora BNA-ANMAT por INTERBANKING

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

Relvar

Acreditación de la Personería del Apoderado

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



JORGE D. di LELLO
ESCRIBANO

N 014291464

LEGALIZAR

CECBA - LEY 184 GCBA
LEGALIZACION
11020 570882



20/10/2011 11:07:43

1 Folio 3.676. PRIMERA COPIA. PODER ESPECIAL. "GlaxoSmith
 2 Kline Argentina S.A." a SCASSERRA, Claudia Alejandra.
 3 ESCRITURA NÚMERO NOVECIENTOS NOVENTA Y CINCO. En la Ciu-
 4 dad de Buenos Aires, a diecisiete de octubre del dos mil
 5 once, ante mí escribano autorizante, comparece don Este-
 6 ban Carlos GULLY, argentino, titular del documento na-
 7 cional de identidad 24.030.590, casado, domiciliado es-
 8 pecialmente en Tucumán 1 piso cuarto de esta Ciudad;
 9 persona mayor de edad y de mi conocimiento, doy fe. Y
 0 concurre en nombre y representación, en su carácter de
 1 Director Titular, de la sociedad anónima que gira en es-
 2 ta plaza bajo la denominación "GlaxoSmithKline Argentina
 3 S.A." con sede social en Tucumán 1 piso cuarto; inscrip-
 4 ta originariamente en el Registro Público de Comercio
 5 bajo la denominación "Compañía Argentina Sydney Ross In-
 6 corporada (en idioma inglés "Argentine Company Sydney
 7 Ross Incorporated") Productos Farmacéuticos Sociedad
 8 Anónima" el 14 de marzo de 1923 bajo el número 36 del
 9 libro 41 tomo A de estatutos nacionales; cuyo cambio de
 10 denominación por "Compañía Argentina Sydney Ross, Socie-
 11 dad Anónima, Productos Farmacéuticos" se inscribió el 3
 12 de julio de 1953 bajo el número 583 del libro 49 tomo A
 13 de estatutos de sociedades anónimas nacionales; cuyo
 14 cambio de denominación por "Farmasa- Farmacéutica Argen-
 15 tina Sociedad Anónima" se inscribió el 19 de mayo de

JORGE D. di LELLO
ESCRIBANO

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



N 014291464

1969 bajo el número 1742 del libro 67 tomo A; cuya ade- 26
cuación a la ley 19.550 se inscribió el 6 de octubre de 27
1980 bajo el número 3945 del libro 95 tomo A de socieda- 28
des anónimas; cuyo cambio de denominación por "Sterling 29
Products Argentina S.A." se inscribió el 31 de agosto de 30
1990 bajo el número 6108 del libro 108 tomo A; cuyo cam- 31
bio de denominación por "SMITHKLINE BEECHAM ARGENTINA 32
S.A." se inscribió el 19 de septiembre de 1996 bajo el 33
número 9034 del libro 119 tomo A y cuyo texto ordenado 34
se inscribió en la Inspección General de Justicia el 13 35
de agosto del 2001 bajo el número 9963 del libro 15 de 36
sociedades por acciones. Y lo acredita con: I) Acta de 37
Asamblea General Extraordinaria número 1.229 celebrada 38
el 26 de septiembre del 2001, labrada a páginas 13/ 18 39
del libro de Actas de Asambleas y Directorio número 3 40
rubricado el 7 de febrero de 2001 bajo el número 8748- 41
01; en la que los accionistas aprobaron el Compromiso 42
Previo de Fusión por absorción con "Glaxo Wellcome Far- 43
macéutica S.A." y "Stafford Miller Argentina S.A.", mo- 44
dificaron los estatutos que incluyó aumento de capital y 45
redactaron el texto ordenado de los mismos. II) Acuerdo 46
definitivo de fusión suscripto el 12 de noviembre del 47
2001. III) Acta de Asamblea General Extraordinaria núme- 48
ro 1.230 celebrada el 7 de diciembre del 2001, labrada a 49
páginas 19/ 20 del relacionado libro de Actas de Asam- 50

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



JORGE D. di LELLO
ESCRIBANO

N 014291465

1 bleas y Directorio número 3, en la que los accionistas
2 modificaron los estatutos por cambio de la denominación
3 por la actual. La documentación relacionada en los pun-
4 tos (I) a (III) quedó transcripta el 7 de enero del 2002
5 por escritura número 9, pasada ante mí al folio 40 de
6 este mismo registro, inscripta el 11 de marzo del 2002
7 bajo el número 2278 del libro 17 de sociedades por ac-
8 ciones. IV) Acta de Asamblea General Ordinaria y Extra-
9 ordinaria número 1.307 celebrada el 31 de mayo del 2005,
10 labrada a páginas 186/ 189 del relacionado libro de Ac-
11 tas de Asambleas y Directorio número 3, en la que los
12 accionistas modificaron los estatutos que incluyó aumen-
13 to del capital, inscripta el 24 de febrero del 2006 bajo
14 el número 2955 del libro 30. V) Acta de la reunión de
15 Directorio número 1.392 celebrada el 9 de enero del
16 2009, labrada a página 86 del libro de Actas de Asam-
17 bleas y Directorio número 4 rubricado el 26 de enero del
18 2006 bajo el número 6745- 06, en la que los directores
19 trasladaron la sede social a su actual emplazamiento,
20 inscripta el 21 de enero del 2009 bajo el número 1251
21 del libro 43. VI) Acta de Asamblea General Ordinaria nú-
22 mero 1.421 celebrada el 31 de mayo del 2010, labrada a
23 páginas 141/ 142 del relacionado libro de Actas de Asam-
24 bleas y Directorio número 4, en la que los accionistas
25 eligieron a los miembros del Directorio. VII) Acta de la

JORGE D. di LELLO
ESCRIBANO

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



N 014291465

reunión de Directorio número 1.422 celebrada el 31 de 26
mayo del 2010, labrada a página 143 del relacionado li- 27
bro de Actas de Asambleas y Directorio número 4, en la 28
que los directores electos se distribuyeron los cargos. 29
La documentación relacionada en los puntos (VI) y (VII) 30
se inscribió el 24 de junio del 2011 bajo el número 31
12313 del libro 55. VIII) Acta de Asamblea General Ordi- 32
naria y Extraordinaria número 1.438 celebrada el 12 de 33
abril del 2011, labrada a páginas 175/ 177 del relacio- 34
nado libro de Actas de Asambleas y Directorio número 4, 35
en la que los accionistas por renuncias y designaciones 36
reestructuraron la composición del Directorio, se redis- 37
tribuyeron los cargos y modificaron los estatutos por 38
aumento del capital por fusión con "Stiefel Argentina 39
S.A.", en trámite de inscripción. Y IX) Acta de Asamblea 40
General Ordinaria número 1.445 celebrada el primero de 41
agosto del 2011, labrada a página 186 del relacionado 42
libro de Actas de Asambleas y Directorio número 4, en la 43
que los accionistas por renuncia y designación reestruc- 44
turaron la composición del actual Directorio y se redis- 45
tribuyeron los cargos designando Director Titular al 46
compareciente. En este punto el compareciente declara 47
bajo juramento que la representación acreditada no le ha 48
sido revocada ni limitada y que se encuentra plenamente 49
vigente. Agregué al folio 1.242 del corriente protocolo

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



Jorge D. di Lello
ESCRIBANO

N° 014291466

1 de este mismo registro copia autenticada de la documen
2 tación relacionada en los puntos (IV) a (VIII) y agregué
3 al folio 3.186 del corriente protocolo de este mismo re-
4 gistro copia autenticada de la documentación relacionada
5 en el punto (IX). Y la autorización para el presente
6 otorgamiento surge del acta de la reunión del Directorio
7 número 1.448 celebrada el 28 de septiembre del 2011, la-
8 brada a página 190 del relacionado libro de Actas de
9 Asambleas y Directorio número 4, la que transcripta en
10 la parte pertinente reza: "GLAXOSMITHKLINE ARGENTINA S.A.
11 Buenos Aires. Acta Nro. 1448 de la Sesión del Directorio
12 del 28 de septiembre de 2011. En la Ciudad de Buenos Ai-
13 res, a los 28 días del mes de septiembre de 2011, siendo
14 las 15:00 horas, se reúnen en la sede social los Direc-
15 tores y Síndico de la Sociedad **GLAXOSMITHKLINE ARGENTINA**
16 **S.A.**, que firman al pie bajo la Presidencia del Sr. Ro-
17 dolfo Civale. El Sr. Presidente informa que en atención a
18 las necesidades de la Sociedad resulta necesario otorgar
19 idéntico poder especial que el otorgado oportunamente al
20 Sr. Eduardo Camino a favor de la Sra. Claudia Scasserra
21 DNI 22.147.852 para que en nombre y representación de la
22 Compañía, pueda realizar en forma individual las mismas
23 facultades que las indicadas en el poder antes referido y
24 que fuera elevado a escritura N°379 de fecha 13 de agosto
25 de 2008 por ante el escribano Ricardo M. Cendali, titular

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

JORGE D. di LELLO
ESCRIBANO



N 014291466

del registro 925. Luego de un intercambio de opiniones, se 26
resuelve por unanimidad otorgar poder a favor de la Sra. 27
Claudia Scasserra ... Quedan autorizados cualquiera de los 28
Directores a elevar a escritura pública los referidos po- 29
deres. No habiendo otros asuntos que considerar, se levan- 30
ta la reunión siendo las 16:00 horas. Siguen firmas.". LO 31
TRANSCRIPTO ES COPIA FIEL de la parte pertinente de su 32
original que tengo a la vista en el respectivo libro, 33
doy fe. Y el compareciente, en el carácter acreditado y 34
en virtud de lo resuelto por el Directorio en la reunión 35
cuyo acta quedó en la parte pertinente transcrita y el 36
poder al cual ésta remite, expone: PRIMERO: Que otorga 37
PODER ESPECIAL a favor de Claudia Alejandra SCASSERRA, 38
titular del documento nacional de identidad 22.147.852, 39
para que actuando en nombre y representación de "GlaxoS- 40
mithKline Argentina S.A." realice todos los actos y 41
ejerza todas las facultades que seguidamente se enun- 42
cian: Inicie e intervenga en inscripciones de productos 43
medicinales y/o alimenticios, registre insecticidas, 44
cosméticos y autorizaciones de venta, aprobación de ro- 45
tulados, etiquetas, envases, propaganda televisiva, oral 46
o folletos escritos, presente monografías, declaraciones 47
juradas, notas de reconsideraciones, apelaciones, inter- 48
ponga reclamos, se notifique, tome vistas, pague multas 49
por infracciones, afore sellados por análisis, retire 50


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

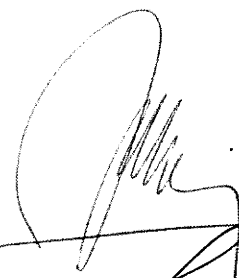


N 014291467

1 certificados, testimonios, copias de informes, disposi-
2 ciones, resoluciones ministeriales o secretariales, re-
3 ciba todo tipo de documentos, pida plazos, desista de
4 tramitaciones, firme todo tipo de presentaciones y haga
5 cuantos mas actos, gestiones y diligencias se requieran
6 para el mejor desempeño del presente mandato, por cuanto
7 la enumeración efectuada no es excluyente ni limitativa
8 en sentido alguno. Y **SEGUNDO:** Que el presente poder no
9 podrá ser sustituido por la apoderada a terceras perso-
10 nas. Después de leído el presente instrumento y ser co-
11 rroborado su contenido por el otorgante, éste lo firma
12 ante mí, doy fe. Esteban Carlos GULLY. Ante mí. Jorge D.
13 di LELLO. Está mi sello. CONCUERDA con su escritura ma-
14 triz que pasó ante mí al folio 3.676 del registro 698 a
15 mi cargo. Para la apoderada expido la presente Primera
16 Copia en cuatro fojas de actuación notarial números
17 N014291464, N014291465, N014291466 y N014291467, que
18 firmo y sello en el lugar y fecha de su otorgamiento.

19
20
21
22
23
24
25


JORGE D. di LELLO
ESCRIBANO
3/108


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

JORGE D. di LELLO
ESCRIBANO



N 01429146



26
27
28
29
30
31
32
33
34
35
36
37
38
39
40
41
42
43
44
45
46
47
48
49

GlaxoSmithKline Argentina S.A.
Claudia A. Scasserra
CO-DIRECTORA TÉCNICA M.P. 18404
APODERADA



COLEGIO DE ESCRIBANOS
CIUDAD DE BUENOS AIRES

L 010434932

EL COLEGIO DE ESCRIBANOS de la Ciudad de Buenos Aires, Capital Federal de la República Argentina, en virtud de las facultades que le confiere la ley orgánica vigente, **LEGALIZA** la firma y sello del escribano **JORGE DANIEL DI LELLO** obrantes en el documento anexo, presentado en el día de la fecha bajo el N° **111020570882/C**. La presente legalización no juzga sobre el contenido y forma del documento.

Buenos Aires, jueves 20 de Octubre de 2011



ESC. MAURICIO FELETTI
COLEGIO DE ESCRIBANOS
CONSEJERO

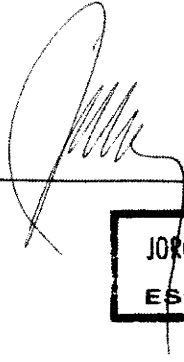
GlaxoSmithKline Argentina S.A.
Claudia A. Scasserra
CO-DIRECTORA TÉCNICA M.P. 18464
APODERADA

JORGE D. di LELLO
ESCRIBANO

JORGE D. I
ESCRIBANO

COPIA CERTIFICADA EN FOJA
DE ACTUACION NOTARIAL

7016646096



JORGE D. di LELLO
ESCRIBANO



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



CERTIFICACION DE REPRODUCCIONES

LEY 494



T 016646096

LELLO
IANO

Buenos Aires, 03 de septiembre de 2015

En mi carácter de escribano Titular del Registro Notarial N° 698 de esta Capital

CERTIFICO que la reproducción anexa, extendida en cinco

foja/s, que sello y firmo, es COPIA FIEL de su original, que tengo a la vista, doy fe.

JORGE D. di LELLO
ESCRIBANO

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



República Argentina - Poder Ejecutivo Nacional
2019 - Año de la Exportación

Hoja Adicional de Firmas
Informe gráfico

Número:

Referencia: Nuevo país de origen alternativo cert. 57447

El documento fue importado por el sistema GEDO con un total de 267 pagina/s.

Digitally signed by GESTION DOCUMENTAL ELECTRONICA - GDE
Date: 2019.12.04 10:08:47 -03:00

Digitally signed by GESTION DOCUMENTAL
ELECTRONICA - GDE
Date: 2019.12.04 10:08:46 -03:00