

ANEXO I

RESUMO DAS CARACTERÍSTICAS DO MEDICAMENTO

1. NOME DO MEDICAMENTO

Relvar Ellipta 92 microgramas/22 microgramas pó para inalação em recipiente unidose

2. COMPOSIÇÃO QUALITATIVA E QUANTITATIVA

Cada inalação disponibiliza uma dose administrada (a dose libertada pelo aplicador bucal) de 92 microgramas de furoato de fluticasona e 22 microgramas de vilanterol (como trifenateato). Isto corresponde a um recipiente unidose de 100 microgramas de furoato de fluticasona e 25 microgramas de vilanterol (como trifenateato).

Excipiente com efeito conhecido

Cada dose administrada contém aproximadamente 25 mg de lactose mono-hidratada.

Lista completa de excipientes, ver secção 6.1.

3. FORMA FARMACÊUTICA

Pó para inalação em recipiente unidose

Pó branco num inalador cinzento claro (Ellipta) com a tampa do aplicador bucal amarela e um contador de doses.

4. INFORMAÇÕES CLÍNICAS

4.1 Indicações terapêuticas

Asma

Relvar Ellipta está indicado para o tratamento regular da asma em adultos e adolescentes com idade igual ou superior a 12 anos em que a utilização de um medicamento contendo uma associação (agonista beta₂ de ação prolongada e corticosteroides para inalação) é adequada:

- doentes que não estão adequadamente controlados com corticosteroides para inalação e com agonistas beta₂ de curta duração de ação ‘conforme o necessário’.
- doentes que estão já adequadamente controlados com corticosteroides para inalação e com agonistas beta₂ de ação prolongada.

DPOC (Doença Pulmonar Obstrutiva Crónica)

Relvar Ellipta está indicado para o tratamento sintomático de adultos com DPOC com um FEV₁ previsível normal <70% (após o broncodilatador) com antecedentes de exacerbação apesar da terapêutica regular com um broncodilatador.

4.2 Posologia e modo de administração

Posologia

Asma

Aos doentes com asma, deve ser administrada a dosagem de Relvar Ellipta contendo a dosagem apropriada de furoato de fluticasona (FF) para a gravidade da doença. Os médicos prescritores devem ter em atenção que, em doentes com asma, 100 microgramas de furoato de fluticasona (FF) uma vez por dia é aproximadamente equivalente a 250 microgramas de propionato de fluticasona (FP) duas vezes por dia,

enquanto 200 microgramas de FF uma vez por dia é aproximadamente equivalente a 500 microgramas de FP duas vezes por dia.

Adultos e adolescentes com idade igual ou superior a 12 anos

Deve considerar-se uma dose inicial de uma inalação de Relvar Ellipta 92/22 microgramas uma vez por dia para adultos e adolescentes com idade igual ou superior a 12 anos que requeiram uma dose baixa a média de corticosteroides para inalação em associação com um agonista beta₂ de ação prolongada. Se os doentes não estiverem corretamente controlados com Relvar Ellipta 92/22 microgramas, a dose pode ser aumentada para 184/22 microgramas, o que pode providenciar uma melhoria adicional no controlo da asma.

Os doentes devem ser regularmente reavaliados por um profissional de saúde para que a dosagem de furoato de fluticasona/vilanterol que estão a receber continue ótima e seja apenas alterada através de aconselhamento médico. A dose deve ser titulada para a dose mais baixa com a qual é mantido um controlo efetivo dos sintomas.

Relvar Ellipta 184/22 microgramas deve ser considerado para adultos e adolescentes com idade igual ou superior a 12 anos que requeiram uma dose mais elevada de corticosteroides para inalação em associação com um agonista beta₂ de ação prolongada.

Os doentes normalmente verificam uma melhoria na função pulmonar 15 minutos após a inalação de Relvar Ellipta.

Contudo, deve informar-se o doente que é necessário o uso diário regular para manter o controlo dos sintomas de asma e que o uso deve ser continuado mesmo quando esta é assintomática.

Se os sintomas surgirem no período entre as doses, deve ser utilizado um agonista beta₂ de curta duração de ação, por inalação, para o alívio imediato.

Crianças com menos de 12 anos

A segurança e eficácia de Relvar Ellipta em crianças com menos de 12 anos de idade não foram estabelecidas na indicação para a asma.

Relvar Ellipta não deve ser usado em crianças menores de 12 anos de idade. Os dados atualmente disponíveis estão descritos nas secções 5.1 e 5.2..

DPOC

Adultos com 18 anos de idade ou mais

Uma inalação de Relvar Ellipta 92/22 microgramas uma vez por dia.

Relvar Ellipta 184/22 microgramas não é indicado para doentes com DPOC. Não existe benefício adicional da dose de 184/22 microgramas quando comparada com a dose de 92/22 microgramas e existe um risco potencial aumentado de pneumonia e reações adversas relacionadas com os corticosteroides sistémicos (ver secções 4.4 e 4.8).

Os doentes normalmente verificam uma melhoria na função pulmonar 16-17 minutos após a inalação de Relvar Ellipta.

População pediátrica

Não existe utilização relevante de Relvar Ellipta na população pediátrica (menores de 18 anos de idade) para a indicação de DPOC.

Populações especiais

Idosos

Não é necessário ajustar a posologia em doentes com 65 anos de idade ou mais (ver secção 5.2).

Compromisso renal

Não é necessário ajustar a posologia nesta população (ver secção 5.2).

Compromisso hepático

Estudos em indivíduos com compromisso hepático ligeiro, moderado e grave revelaram um aumento na exposição sistémica ao furoato de fluticasona (tanto na C_{max} como na AUC) (ver secção 5.2).

Devem tomar-se precauções na definição da posologia em doentes com compromisso hepático que possam estar em risco mais elevado de reações adversas sistémicas associadas a corticosteroides.

Para os doentes com compromisso hepático moderado ou grave a dose máxima é de 92/22 microgramas (ver secção 4.4).

Modo de administração

Relvar Ellipta destina-se apenas a administração por via inalatória oral.

Deve ser administrado à mesma hora do dia, todos os dias.

A decisão final sobre a posologia à noite ou de manhã deve ser deixada à consideração do médico.

Após inalação, os doentes devem enxaguar a boca com água sem a engolir.

Se uma dose for omitida, deve tomar-se a próxima dose à hora habitual no dia seguinte.

Se conservado no frigorífico, deve permitir-se que o inalador regresse à temperatura ambiente pelo menos uma hora antes de o utilizar.

Quando se utiliza o inalador pela primeira vez, não há necessidade de verificar se este está a funcionar corretamente e de o preparar para a utilização de qualquer forma especial. Devem ser seguidas as instruções passo a passo.

O inalador Ellipta está embalado numa bandeja contendo uma saqueta de dessecante para reduzir a humidade. A saqueta dessecante deve ser eliminada e não deve ser aberta, ingerida nem inalada.

O doente deve ser alertado para não abrir a bandeja até que esteja pronto para inalar uma dose.

Quando o inalador é retirado da sua bandeja, este estará na posição ‘fechado’. A data “Eliminar em” deve ser escrita no rótulo do inalador no espaço disponibilizado. A data “Eliminar em” é de 6 semanas a partir da data de abertura da bandeja. Após esta data o inalador não deve ser mais utilizado. A bandeja pode ser eliminada após a primeira abertura.

As instruções passo a passo apresentadas abaixo para o inalador Ellipta de 30 doses (quantidade para 30 dias) também se aplicam ao inalador Ellipta de 14 doses (quantidade para 14 dias).

Instruções de utilização

1. Ler antes de iniciar

Se a tampa do inalador for aberta e fechada sem inalar o medicamento, perder-se-á uma dose. A dose perdida irá manter-se segura no interior do inalador, mas deixará de estar disponível para ser inalada. Não é possível tomar acidentalmente medicamento extra ou uma dose a dobrar numa inalação.

Contador de doses

Mostra quantas doses de medicamento ainda estão disponíveis no inalador.

Antes do inalador ser utilizado, mostra exatamente 30 doses.

Diminui a contagem em 1 cada vez que abre a tampa.

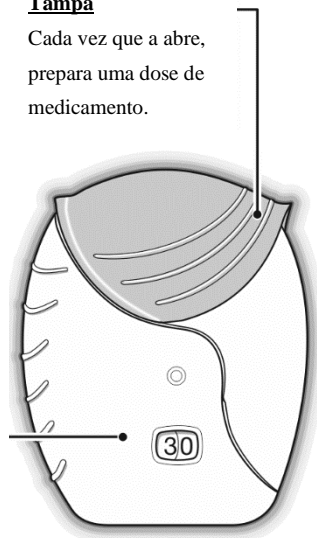
Quando estão disponíveis menos de 10 doses, metade do contador de doses estará vermelho.

Após ter utilizado a última dose, **metade do contador de doses estará vermelho e o número 0 aparece no mostrador.** O seu inalador está agora vazio.

Se abrir a tampa após isto, o contador de doses irá alterar de metade vermelho para totalmente vermelho.

Tampa

Cada vez que a abre, prepara uma dose de medicamento.

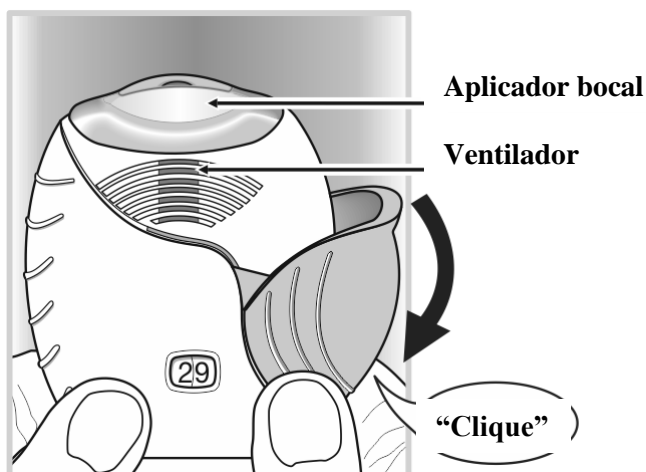


2. Preparar a dose

Abrir a tampa quando estiver pronto para inalar a dose. O inalador não deve ser agitado.

Deslizar a tampa para baixo até ouvir um 'clique'. O medicamento está agora pronto para ser inalado.

O contador de doses conta menos 1 para confirmar. Se o contador de doses não contar menos 1 quando se ouvir o 'clique', o inalador não irá fornecer a dose e deve levá-lo de volta ao farmacêutico para aconselhamento.

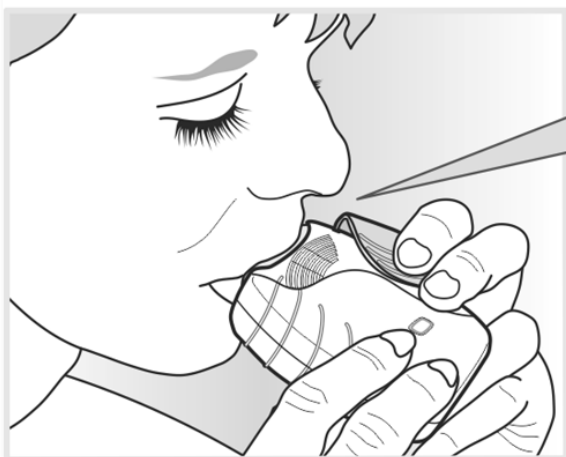


3. Como inalar o medicamento

Segurar o inalador longe da boca e expirar o máximo que for confortável, mas não expire para dentro do inalador.

O aplicador bucal deve ser colocado entre os lábios e os lábios devem ser fechados firmemente ao redor dele. Os ventiladores não devem ser bloqueados com os dedos durante a utilização.

- Inalar fundo uma vez, de forma estável e prolongada. O ar deve ser retido durante o tempo que for possível (pelo menos 3 – 4 segundos).
- Remover o inalador da boca.
- Expirar lenta e suavemente.



Os seus lábios ajustam-se à forma contornada do aplicador bucal para inalação.
Não bloquear o ventilador com os seus dedos.

O medicamento pode não ter sabor nem ser perceptível, mesmo quando esteja a utilizar o inalador corretamente.

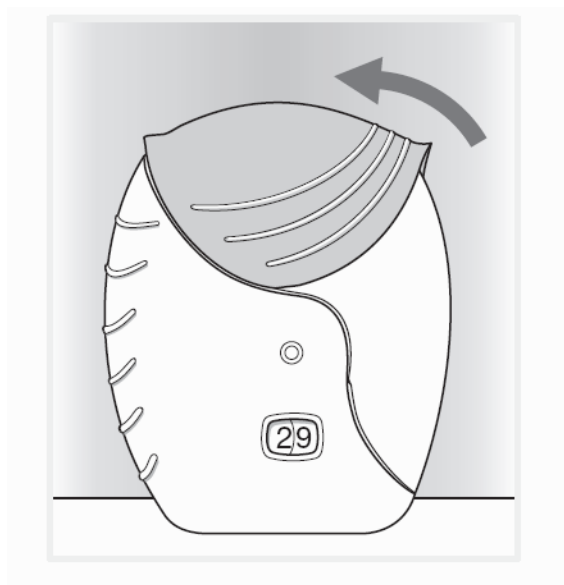
O aplicador bucal do inalador deve ser limpo, utilizando um lenço de papel seco antes de fechar a tampa.

4. Fechar o inalador e enxaguar a sua boca

Deslizar a tampa para cima até onde ela for para cobrir o aplicador bucal.

Enxaguar a sua boca com água depois de ter utilizado o inalador, não engolir.

Tal fará com que seja menos provável o desenvolvimento de feridas da boca ou da garganta como efeitos secundários.



4.3 Contraindicações

Hipersensibilidade às substâncias ativas ou a qualquer um dos excipientes mencionados na secção 6.1.

4.4 Advertências e precauções especiais de utilização

Deterioração da doença

Furoato de fluticasona/vilanterol não deve ser utilizado para tratar sintomas de asma aguda ou uma exacerbação aguda na DPOC, para os quais é necessário um broncodilatador de curta duração de ação. O uso aumentado de broncodilatadores de curta duração de ação para aliviar os sintomas indica deterioração do controlo e os doentes devem ser reavaliados por um médico.

Os doentes não devem interromper a terapêutica com furoato de fluticasona/vilanterol na asma ou na DPOC, sem supervisão de um médico, uma vez que os sintomas podem reaparecer após a descontinuação.

Os acontecimentos adversos e as exacerbações relacionadas com a asma podem ocorrer durante o tratamento com furoato de fluticasona/vilanterol. Deve pedir-se aos doentes que continuem o tratamento, mas que procurem aconselhamento médico se os sintomas da asma continuarem incontroláveis ou piorarem após o início do tratamento com Relvar Ellipta.

Broncospasmo paradoxal

Pode ocorrer broncospasmo paradoxal com um aumento imediato na pieira após a administração. Tal deve ser tratado imediatamente com um broncodilatador para inalação de curta duração de ação. Relvar Ellipta deve ser suspenso imediatamente, o doente avaliado e uma terapêutica alternativa instituída conforme o necessário.

Efeitos cardiovasculares

Podem ser observados efeitos cardiovasculares, tais como arritmias cardíacas, por ex., taquicardia supraventricular e extra-sístoles com medicamentos simpaticomiméticos incluindo Relvar Ellipta. Num estudo controlado com placebo em indivíduos com DPOC moderada e com antecedentes, ou um risco aumentado, de doença cardiovascular, não existiu aumento do risco de acontecimentos cardiovasculares em doentes a receberem furoato de fluticasona/vilanterol em comparação com o placebo (ver secção 5.1). No entanto, furoato de fluticasona/vilanterol deve ser utilizado com precaução em doentes com doença cardiovascular grave ou anomalias do ritmo cardíaco, tirototoxicose, hipocaliemia não corrigida ou em doentes com predisposição para níveis baixos de potássio sérico.

Doentes com compromisso hepático

Para os doentes com compromisso hepático moderado a grave, deve ser utilizada a dose de 92/22 microgramas e os doentes devem ser monitorizados para reações adversas relacionadas com corticosteroides sistémicos (ver secção 5.2).

Efeitos sistémicos dos corticosteroides

Os efeitos sistémicos podem ocorrer com qualquer corticosteroide para inalação, em especial com doses elevadas receitadas durante longos períodos. A ocorrência destes efeitos é muito menos provável do que com corticosteroides orais. Os efeitos sistémicos possíveis incluem síndrome de Cushing, características cushingoides, apoplexia suprarrenal, diminuição na densidade mineral óssea, retardação do crescimento em crianças e adolescentes, cataratas e glaucoma e, mais raramente, uma variedade de efeitos psicológicos ou comportamentais incluindo hiperatividade psicomotora, perturbações do sono, ansiedade, depressão ou agressividade (em especial em crianças).

Furoato de fluticasona/vilanterol deve ser administrado com precaução em doentes com tuberculose pulmonar ou em doentes com infeções crónicas ou não tratadas.

Perturbações visuais

Podem ser notificadas perturbações visuais com o uso sistémico e tópico de corticosteroides. Se um doente apresentar sintomas tais como visão turva ou outras perturbações visuais, o doente deve ser considerado para encaminhamento para um oftalmologista para avaliação de possíveis causas que podem incluir cataratas, glaucoma ou doenças raras, como coriorretinopatia serosa central (CRSC), que foram notificadas após o uso de corticosteroides sistémicos e tópicos.

Hiperglicemia

Foram notificados casos de aumentos nos níveis de glicemia em doentes diabéticos e tal deve ser considerado quando se receita a doentes com antecedentes de diabetes mellitus.

Pneumonia em doentes com DPOC

Um aumento da incidência de pneumonia, incluindo pneumonia que requer hospitalização, tem sido observado nos doentes com DPOC a receberem corticosteroides inalados. Existe alguma evidência de um risco aumentado de pneumonia com o aumento da dose de esteroides, mas tal não foi demonstrado de forma conclusiva entre todos os estudos.

Não existe evidência clínica conclusiva para diferenças dentro da mesma classe na magnitude do risco de pneumonia entre os medicamentos contendo corticosteroides inalados.

Os médicos devem continuar alerta para o possível desenvolvimento de pneumonia em doentes com DPOC pois as características clínicas de tais infeções sobrepõem-se aos sintomas das exacerbações da DPOC.

Os fatores de risco para pneumonia em doentes com DPOC incluem tabagismo atual, idade avançada, índice de massa corporal (IMC) baixo e DPOC grave.

Pneumonia em doentes com asma

A incidência de pneumonia em doentes com asma foi frequente na dose mais elevada. A incidência de pneumonia em doentes com asma a tomar 184/22 microgramas de furoato de fluticasona/vilanterol foi numericamente superior quando comparada com aqueles a receber 92/22 microgramas de furoato de fluticasona/vilanterol ou placebo (ver secção 4.8). Não foram identificados fatores de risco.

Excipientes

Este medicamento contém lactose. Doentes com problemas hereditários raros de intolerância à galactose, deficiência total de lactase ou malabsorção de glucose-galactose não devem utilizar este medicamento.

4.5 Interações medicamentosas e outras formas de interação

As interações medicamentosas clinicamente significativas mediadas por furoato de fluticasona/vilanterol em doses terapêuticas são consideradas pouco frequentes devido às baixas concentrações plasmáticas atingidas após a dose inalada.

Interação com bloqueadores beta

Os bloqueadores beta₂ adrenérgicos podem enfraquecer ou antagonizar o efeito dos agonistas beta₂ adrenérgicos. O uso concomitante de bloqueadores beta₂ adrenérgicos seletivos e não-seletivos deve ser evitado a não ser que existam razões de força maior para a sua utilização.

Interação com inibidores do CYP3A4

O furoato de fluticasona e o vilanterol são ambos rapidamente eliminados através do metabolismo de primeira passagem mediado pelo complexo enzimático hepático CYP3A4.

Devem tomar-se precauções quando se administra concomitantemente com inibidores potentes do CYP3A4 (por ex., cetoconazol, ritonavir, medicamentos que contêm cobicistato) uma vez que existe potencial para exposição sistêmica aumentada tanto ao furoato de fluticasona como ao vilanterol. A administração concomitante deve ser evitada a menos que o benefício seja superior ao risco aumentado de efeitos indesejáveis sistêmicos dos corticosteroides, devendo, neste caso, os doentes ser monitorizados relativamente a efeitos indesejáveis sistêmicos dos corticosteroides. Foi realizado um estudo de dose repetida de interação medicamentosa com o CYP3A4 em indivíduos saudáveis com a associação furoato de fluticasona/vilanterol (184/22 microgramas) e o inibidor potente do CYP3A4 cetoconazol (400 mg). A administração concomitante aumentou a $AUC_{(0-24)}$ e a C_{max} médias do furoato de fluticasona em 36% e 33%, respetivamente. O aumento na exposição ao furoato de fluticasona foi associado a uma redução de 27% no cortisol sérico médio ponderado nas 0-24 horas. A administração concomitante aumentou a $AUC_{(0-t)}$ e a C_{max} médias do vilanterol em 65% e 22%, respetivamente. O aumento na exposição do vilanterol não foi associado com um aumento nos efeitos sistêmicos relacionados com os agonistas β_2 na frequência cardíaca, no potássio sanguíneo ou no intervalo do QTcF.

Interação com inibidores da glicoproteína P

O furoato de fluticasona e o vilanterol são ambos substratos da glicoproteína P (gp-P). Um estudo clínico farmacológico em indivíduos saudáveis com administração concomitante de vilanterol e o inibidor potente da gp-P e moderado do CYP3A4 verapamilo não mostrou qualquer efeito significativo na farmacocinética do vilanterol. Não foram realizados estudos de farmacologia clínica com um inibidor específico da gp-P e furoato de fluticasona.

Medicamentos simpaticomiméticos

A administração concomitante de outros medicamentos simpaticomiméticos (isolados ou como parte de terapêutica de associação) pode potenciar as reações adversas de furoato de fluticasona/vilanterol. Relvar Ellipta não deve ser utilizado em associação com outros agonistas adrenérgicos β_2 de ação prolongada ou medicamentos contendo agonistas adrenérgicos β_2 de ação prolongada.

População pediátrica

Os estudos de interação só foram realizados em adultos.

4.6 Fertilidade, gravidez e aleitamento

Gravidez

Os estudos em animais revelaram toxicidade reprodutiva em exposições que não são clinicamente relevantes (ver secção 5.3). A quantidade de dados sobre a utilização de furoato de fluticasona e trifenatato de vilanterol em mulheres grávidas é limitada ou inexistente.

A administração de furoato de fluticasona/vilanterol em mulheres grávidas apenas deve ser considerada se o benefício esperado para a mãe for superior a qualquer possível risco para o feto.

Amamentação

Existe informação insuficiente sobre a excreção de furoato de fluticasona ou trifenatato de vilanterol e/ou dos metabolitos no leite humano. Contudo, são detetados outros corticosteroides e agonistas β_2 no leite humano (ver secção 5.3). Não pode ser excluído qualquer risco para os recém-nascidos/lactentes.

Tem que ser tomada uma decisão sobre a descontinuação da amamentação ou a descontinuação/abstenção da terapêutica com furoato de fluticasona/vilanterol tendo em conta o benefício da amamentação para a criança e o benefício da terapêutica para a mulher.

Fertilidade

Não existem dados de fertilidade nos humanos. Os estudos em animais não revelaram qualquer efeito de furoato de fluticasona/trifenatato de vilanterol na fertilidade (ver secção 5.3).

4.7 Efeitos sobre a capacidade de conduzir e utilizar máquinas

Os efeitos de furoato de fluticasona ou vilanterol sobre a capacidade de conduzir e utilizar máquinas são nulos ou desprezáveis.

4.8 Efeitos indesejáveis

Resumo do perfil de segurança

Os dados de ensaios clínicos de grande dimensão de asma e DPOC foram utilizados para determinar a frequência de reações adversas associadas com furoato de fluticasona/vilanterol. No programa de desenvolvimento clínico de asma, um total de 7.034 doentes foram incluídos numa avaliação integrada das reações adversas. No programa de desenvolvimento clínico de DPOC, um total de 6.237 doentes foram incluídos numa avaliação integrada das reações adversas.

As reações adversas mais frequentemente notificadas com furoato de fluticasona e vilanterol foram cefaleia e nasofaringite. Com a exceção de pneumonia e fraturas, o perfil de segurança foi semelhante em doentes com asma e DPOC. Durante os estudos clínicos, pneumonia e fraturas foram mais frequentemente observadas em doentes com DPOC.

Resumo em tabela das reações adversas

As reações adversas estão listadas por sistema de classe de órgãos e por frequência. A seguinte convenção tem sido utilizada para a classificação das frequências: muito frequentes ($\geq 1/10$); frequentes ($\geq 1/100$, $< 1/10$); pouco frequentes ($\geq 1/1.000$, $< 1/100$); raros ($\geq 1/10.000$, $< 1/1.000$); muito raros ($< 1/10.000$).

As reações adversas são apresentadas por ordem decrescente de gravidade dentro de cada classe de frequência.

Classe de sistema de órgãos	Reação(ões) adversas	Frequência
Infeções e infestações	Pneumonia* Infeção do trato respiratório superior Bronquite Gripe Candidíase da boca e da garganta	Frequentes
Doenças do sistema imunitário	Reações de hipersensibilidade incluindo anafilaxia, angioedema, erupção cutânea e urticária	Raros
Doenças do metabolismo e da nutrição	Hiperglicemia	Pouco frequentes
Perturbações do foro psiquiátrico	Ansiedade	Raros
Doenças do sistema nervoso	Cefaleia Tremor	Muito frequentes Raros
Afeções oculares	Visão turva (ver secção 4.4)	Pouco frequentes
Cardiopatias	Extra-sístoles Palpitações Taquicardia	Pouco frequentes Raros Raros
Doenças respiratórias, torácicas e do mediastino	Nasofaringite Dor orofaríngea Sinusite Faringite Rinite Tosse Disfonia Broncospasmo paradoxal	Muito frequentes Frequentes Raros
Doenças gastrointestinais	Dor abdominal	Frequentes
Afeções musculoesqueléticas e dos tecidos conjuntivos	Artralgia Dorsalgia Fraturas** Espasmos musculares	Frequentes
Perturbações gerais e alterações no local de administração	Pirexia	Frequentes

*, ** Ver abaixo ‘Descrição das reações adversas seleccionadas’

Descrição das reações adversas seleccionadas

*Pneumonia (ver secção 4.4)

Numa análise integrada de dois estudos de um ano replicados na DPOC moderada a grave (média de FEV₁ de 45% do previsto após a prova de broncodilatação, desvio padrão (DP) de 13%) com uma exacerbação no ano anterior (n = 3255), o número de acontecimentos de pneumonia por 1000 doentes ano foi de 97,9 com FF/VI 184/22 microgramas, 85,7 com FF/VI 92/22 microgramas e 42,3 no grupo de VI 22 microgramas. Para a pneumonia grave, o número correspondente de acontecimentos por 1000 doentes ano foi de 33,6, 35,5 e 7,6 respetivamente, enquanto para a pneumonia grave os acontecimentos correspondentes por 1000 doentes ano foram de 35,1 para FF/VI 184/22 microgramas, 42,9 com FF/VI 99/22 microgramas, 12,1 com VI 22 microgramas. Finalmente, os casos expostos ajustados de pneumonia fatal foram de 8,8 para FF/VI 184/22 m microgramas versus 1,5 para FF/VI 92/22 microgramas e 0 para VI 22 microgramas.

Num estudo controlado com placebo (SUMMIT) em indivíduos com DPOC moderada (percentagem média de FEV₁ de 60% do previsto após a prova de broncodilatação, DP 6%), e com antecedentes, ou um risco aumentado de doença cardiovascular, a incidência de pneumonia com FF/VI, FF, VI e placebo foi: acontecimentos adversos (6%, 5%, 4%, 5%); acontecimentos adversos graves (3%, 4%, 3%, 3%); mortes por pneumonia adjudicadas durante o tratamento (0,3%, 0,2%, 0,1%, 0,2%); as taxas de exposição ajustadas (por 1000 tratamentos ano) foram: acontecimentos adversos (39,5, 42,4, 27,7, 38,4); acontecimentos adversos graves (22,4, 25,1, 16,4, 22,2); mortes por pneumonia adjudicadas durante o tratamento (1,8, 1,5, 0,9, 1,4) respetivamente.

Numa análise integrada de 11 estudos de asma (7.034 doentes), a incidência de pneumonia por 1000 doentes ano foi de 18,4 para FF/VI 184/22 microgramas versus 9,6 para FF/VI 92/22 microgramas e 8,0 no grupo do placebo.

****Fraturas**

Em dois estudos de 12 meses replicados, num total de 3.255 doentes com DPOC, a incidência de fraturas ósseas no geral foi baixa em todos os grupos de tratamento, com uma maior incidência em todos os grupos de Relvar Ellipta (2%) comparada com o grupo de 22 microgramas de vilanterol (<1%). Embora tenham existido mais fraturas nos grupos de Relvar Ellipta em comparação com o grupo de 22 microgramas de vilanterol, fraturas tipicamente associadas com o uso de corticosteroides (por ex., compressão da espinal-medula/fraturas vertebrais toracolombares, fraturas da anca e do acetábulo) ocorreram em <1% nos braços de tratamento de Relvar Ellipta e vilanterol.

Para o estudo SUMMIT, a incidência de todos os acontecimentos de fratura com FF/VI, FF, VI e placebo foi de 2% em cada braço; fraturas frequentemente associadas com a utilização de ICS foram inferiores a 1% em cada braço. As taxas de exposição ajustadas (por 1000 tratamentos ano) para todos os acontecimentos de fratura foram 13,6, 12,8, 13,2, 11,5 respetivamente; fraturas frequentemente associadas com a utilização de ICS foram 3,4, 3,9, 2,4, 2,1 respetivamente.

Numa análise integrada de 11 estudos de asma (7.034 doentes), a incidência de fraturas foi <1% e normalmente associada com traumatismo.

Notificação de suspeitas de reações adversas

A notificação de suspeitas de reações adversas após a autorização do medicamento é importante, uma vez que permite uma monitorização contínua da relação benefício-risco do medicamento. Pede-se aos profissionais de saúde que notifiquem quaisquer suspeitas de reações adversas através **do sistema nacional de notificação mencionado no [Apêndice V](#).**

4.9 Sobredosagem

Sintomas e sinais

Uma sobredosagem com furoato de fluticasona/vilanterol pode produzir sinais e sintomas devido às ações dos componentes individuais, incluindo os observados com sobredosagem com outros agonistas beta₂ e consistentes com os efeitos de classe conhecidos dos corticosteroides para inalação (ver secção 4.4).

Tratamento

Não existe tratamento específico para uma sobredosagem com furoato de fluticasona/vilanterol. Se ocorrer sobredosagem, o doente deve ser tratado com monitorização de suporte apropriada conforme o necessário.

O bloqueio beta cardioseletivo deve ser considerado apenas para os efeitos de sobredosagem profundos de vilanterol que são clinicamente preocupantes e não respondem às medidas de suporte. Os medicamentos bloqueadores beta cardioseletivos devem ser utilizados com precaução em doentes com antecedentes de broncospasmo.

Deverá ser efetuada gestão adicional conforme o clinicamente indicado ou conforme o recomendado pelo centro nacional de venenos, quando disponível.

5. PROPRIEDADES FARMACOLÓGICAS

5.1 Propriedades farmacodinâmicas

Grupo farmacoterapêutico: Fármacos para as doenças das vias respiratórias obstrutivas, adrenérgicos em associação com corticosteroides ou outros fármacos, excluindo anticolinérgicos, código ATC: R03AK10.

Mecanismo de ação

O furoato de fluticasona e o vilanterol representam duas classes de medicamentos (um corticosteroide sintético e um agonista seletivo dos recetores beta₂ de ação prolongada).

Efeitos farmacodinâmicos

Furoato de fluticasona

O furoato de fluticasona é um corticosteroide trifluorinado sintético com uma potente ação anti-inflamatória. O mecanismo preciso através do qual o furoato de fluticasona afeta os sintomas de asma e de DPOC não é conhecido. Os corticosteroides têm demonstrado ter uma ampla variedade de ações em múltiplos tipos de células (por ex. eosinófilos, macrófagos, linfócitos) e mediadores (por ex., citocinas e quimiocinas envolvidas na inflamação).

Trifenatato de vilanterol

O trifenatato de vilanterol é um agonista adrenérgico beta₂ seletivo, de ação prolongada (LABA). Os efeitos farmacológicos das substâncias ativas agonistas dos recetores adrenérgicos beta₂, incluindo o trifenatato de vilanterol, são pelo menos em parte atribuíveis à estimulação de adenilato ciclase intracelular, a enzima que catalisa a conversão da adenosina trifosfato (ATP) em monofosfato 3'5' de adenilato ciclase (AMP cíclico). O aumento dos níveis de AMP cíclico causa o relaxamento do músculo liso brônquico e inibição da libertação de mediadores de hipersensibilidade imediata de células, especialmente dos mastócitos.

As interações moleculares ocorrem entre os corticosteroides e os LABAs, pelo que os esteroides ativam o gene recetor dos beta₂, aumentando o número de recetores e a sensibilidade e os LABAs preparam o recetor glucocorticoide para a ativação dependente dos esteroides e aumentam a translocação para o núcleo celular. Estas interações sinérgicas refletem-se na atividade anti-inflamatória aumentada, que foi demonstrada *in vitro* e *in vivo* num grupo de células inflamatórias relevantes para a fisiopatologia quer da asma quer da DPOC. Em células mononucleares do sangue periférico de indivíduos com DPOC, foi observado um efeito anti-inflamatório superior na presença da associação furoato de fluticasona/vilanterol comparado com o furoato de fluticasona em monoterapia em concentrações alcançadas com doses terapêuticas. O efeito anti-inflamatório aumentado do componente LABA foi semelhante ao obtido com outras associações ICS/LABA.

Eficácia e segurança clínicas

Asma

Três estudos de dupla ocultação, aleatorizados, de fase III (HZA106827, HZA106829 e HZA106837) de diferentes durações avaliaram a segurança e a eficácia de furoato de fluticasona/vilanterol em doentes adultos e adolescentes com asma persistente. Todos os indivíduos estavam a utilizar um ICS (corticosteroide para inalação) com ou sem LABA durante, pelo menos, 12 semanas antes da visita 1. No HZA106837, todos os doentes tiveram pelo menos uma exacerbação que necessitou de tratamento com corticosteroides orais no ano anterior à visita 1. O HZA106827 teve 12 semanas de duração e avaliou a eficácia de 92/22 microgramas de furoato de fluticasona/vilanterol [n=201] e 92 microgramas de FF [n=205] comparado com placebo [n=203], todos administrados uma vez por dia. O HZA106829 teve 24 semanas de duração e avaliou a eficácia de 184/22 microgramas de furoato de fluticasona/vilanterol [n=197] e 184 microgramas de FF [n=194] ambos administrados uma vez por dia comparados com 500 microgramas de FP duas vezes por dia [n=195].

Nos HZA106827/HZA106829, os objetivos de eficácia coprimários foram a alteração desde a linha de base na visita clínica no FEV₁ vale (pré-broncodilatador e pré-dose) no final do período de tratamento em todos os indivíduos e ponderou o FEV₁ serial médio durante 0-24 horas após a dose calculado num subgrupo de indivíduos no final do período de tratamento. A alteração desde a linha de base na percentagem de períodos de 24 horas livres de resgate durante o tratamento foi um objetivo de eficácia secundário potenciado. Os resultados dos objetivos de eficácia primários e secundários chave nestes estudos estão descritos na Tabela 1.

Tabela 1 – Resultados de objetivos de eficácia primários e secundário chave no HZA106827 e HZA106829

Estudo n.º	HZA106829		HZA106827	
Dose de Tratamento de FF/VI* (microgramas)	FF/VI 184/22 Uma vez por Dia vs. FF 184 Uma vez por Dia	FF/VI 184/22 Uma vez por Dia vs. FP 500 Duas vezes por Dia	FF/VI 92/22 Uma vez por Dia vs. FP 92 Uma vez por Dia	FF/VI 92/22 Uma vez por Dia vs. placebo Uma vez por Dia
Alteração desde a Linha de base no FEV₁ Vale Última Observação Realizada (LOCF)				
Diferença do tratamento valor de p (IC 95%)	193 ml p<0,001 (108, 277)	210 ml p<0,001 (127, 294)	36 ml p=0,405 (-48, 120)	172 ml p<0,001 (87, 258)
FEV₁ Serial Médio Ponderado durante 0-24 horas após a dose				
Diferença do tratamento valor de p (IC 95%)	136 ml p=0,048 (1, 270)	206 ml p=0,003 (73, 339)	116 ml p=0,06 (-5, 236)	302 ml p<0,001 (178, 426)
Alteração desde a Linha de Base na Percentagem de Períodos de 24 horas livres de resgate				
Diferença do tratamento valor de p (IC 95%)	11,7% p<0,001 (4,9, 18,4)	6,3% p=0,067 (-0,4, 13,1)	10,6% p<0,001 (4,3, 16,8)	19,3% p<0,001 (13,0, 25,6)
Alteração desde a Linha de Base na Percentagem de Períodos de 24 horas sem Sintomas				
Diferença do tratamento valor de p (IC 95%)	8,4% p=0,010 (2,0, 14,8)	4,9% p=0,137 (-1,6, 11,3)	12,1% p<0,001 (6,2, 18,1)	18,0% p<0,001 (12,0, 23,9)
Alteração desde a Linha de Base no Débito Expiratório Máximo Instantâneo Matinal				
Diferença do tratamento valor de p	33,5 l/min	32,9 l/min	14,6 l/min	33,3 l/min

Estudo n.º	HZA106829		HZA106827	
(IC 95%)	p<0,001 (22,3, 41,7)	p<0,001 (24,8, 41,1)	p<0,001 (7,9, 21,3)	p<0,001 (26,5, 40,0)
Alteração desde a Linha de Base no Débito Expiratório Máximo Instantâneo à Tarde				
Diferença do tratamento	30,7 l/min	26,2 l/min	12,3 l/min	28,2 l/min
valor de p (IC 95%)	p<0,001 (22,5, 38,9)	p<0,001 (18,0, 34,3)	p<0,001 (5,8, 18,8)	p<0,001 (21,7, 34,8)

*FF/VI = furoato de fluticasona/vilanterol

O HZA106837 teve uma duração de tratamento variável (desde um mínimo de 24 semanas até um máximo de 76 semanas com a maioria dos doentes a ser tratado durante, pelo menos, 52 semanas). No HZA106837 os doentes foram aleatorizados para receber 92/22 microgramas de furoato de fluticasona/vilanterol [n=1009] ou 92 microgramas de FF [n=1010] ambos administrados uma vez por dia. No HZA106837, o objetivo de eficácia primário foi o tempo até à primeira exacerbação de asma grave. Uma exacerbação de asma grave foi definida como deterioração da asma necessitando do uso de corticosteroides sistémicos durante, pelo menos, 3 dias ou a hospitalização do doente ou visita às urgências hospitalares devido à asma que necessitou de corticosteroides sistémicos. A alteração média ajustada desde a linha de base no FEV₁ vale foi também avaliada como um objetivo de eficácia secundário.

No HZA106837, o risco de sofrer uma exacerbação de asma grave em doentes a receber 92/22 microgramas de furoato de fluticasona/vilanterol foi reduzido em 20% quando comparado com a administração de 92 microgramas de FF isolado (taxa de risco 0,795, p=0,036, IC 95% 0,642, 0,985). A taxa de exacerbações de asma grave por doente por ano foi de 0,19 no grupo de 92 microgramas de FF (aproximadamente 1 em cada 5 anos) e 0,14 no grupo de 92/22 microgramas de furoato de fluticasona/vilanterol (aproximadamente 1 em cada 7 anos). O rácio da taxa de exacerbação com 92/22 microgramas de furoato de fluticasona/vilanterol versus 92 microgramas de FF foi de 0,755 (IC 95%, 0,603, 0,945). Isto representa uma redução de 25% na taxa de exacerbações de asma grave para os indivíduos tratados com 92/22 microgramas de furoato de fluticasona/vilanterol comparados com 92 microgramas de FF (p=0,014). O efeito broncodilatador durante 24 horas de furoato de fluticasona/vilanterol foi mantido ao longo do período de tratamento de um ano sem evidências de perda de eficácia (sem taquifilaxia). 92/22 microgramas de furoato de fluticasona/vilanterol demonstrou consistentemente melhorias de 83 ml para 95 ml no FEV₁ vale nas semanas 12, 36 e 52 e o Objetivo de eficácia comparado com 92 microgramas de FF (p<0,001 IC 95% 52, 126 ml no Objetivo de Eficácia). Quarenta e quatro por cento dos doentes no grupo de 92/22 microgramas de furoato de fluticasona/vilanterol foram bem controlados (ACQ7 ≤0,75) no final do tratamento comparado com 36% dos indivíduos no grupo de 92 microgramas de FF (p<0,001 IC 95% 1,23, 1,82).

Estudos versus associações de salmeterol/propionato de fluticasona

Num estudo (HZA113091) de 24 semanas em doentes adultos e adolescentes com asma persistente não controlada tanto 92/22 microgramas de furoato de fluticasona/vilanterol administrados uma vez por dia à noite como 50/250 microgramas de salmeterol/FP administrados duas vezes por dia demonstraram melhorias desde a linha de base na função pulmonar. Aumentos no tratamento médio ajustado desde a linha de base no FEV₁ médio ponderado 0-24 horas de 341 ml (furoato de fluticasona/vilanterol) e 377 ml (salmeterol/FP) demonstraram uma melhoria global na função pulmonar durante 24 horas para ambos os tratamentos. A diferença média ajustada no tratamento de -37 ml entre os grupos não foi estatisticamente significativa (p=0,162). Para o FEV₁ vale os indivíduos no grupo de furoato de fluticasona/vilanterol atingiram uma alteração na LS média desde a linha de base de 281 ml e indivíduos no grupo de salmeterol/FP uma alteração de 300 ml; (a diferença na média ajustada de -19 ml (IC 95%: -0,073, 0,034) não foi estatisticamente significativa (p=0,485).

Foi realizado um estudo de 24 semanas (201378) de grupo paralelo, aleatorizado, duplamente cego para demonstrar a não inferioridade (utilizando uma margem de -100 ml para o FEV₁ vale) de furoato de fluticasona/vilanterol 92/22 microgramas uma vez por dia a salmeterol/FP 50/250 microgramas duas vezes por dia em adultos e adolescentes para os quais a asma estava bem controlada após 4 semanas de tratamento

sem ocultação com salmeterol/FP 50/250 microgramas duas vezes por dia (N=1504). Os indivíduos aleatorizados para FF/VI uma vez por dia mantiveram a função pulmonar comparativamente com os que foram aleatorizados para salmeterol/FP duas vezes por dia [diferença no FEV₁ vale de +19 ml(IC 95%: -11, 49)].

Não foram realizados estudos comparativos *versus* salmeterol/FP ou *versus* outras associações de ICS/LABA para comparar de forma apropriada os efeitos nas exacerbações de asma.

Monoterapia com furoato de fluticasona

Um estudo de 24 semanas, aleatorizado, duplamente cego, controlado com placebo (FFA112059) avaliou a segurança e a eficácia de 92 microgramas de FF uma vez por dia [n= 114] e 250 microgramas de FP duas vezes por dia [n=114] *versus* placebo [n=115] em doentes adultos e adolescentes com asma persistente. Todos os indivíduos tiveram de estar com uma posologia estável de um ICS durante, pelo menos, 4 semanas antes da visita 1 (visita de triagem) e o uso de LABAs não foi permitido no espaço de 4 semanas anteriores à visita 1. O objetivo de eficácia primário foi a alteração desde a linha de base na visita clínica no FEV₁ vale (pré-broncodilatador e pré-dose) no final do período de tratamento. A alteração desde a linha de base na percentagem de períodos de 24 horas livres de resgate durante o período de tratamento de 24 semanas foi um objetivo de eficácia secundário potenciado. No ponto de tempo das 24 semanas, FF 92 e FP aumentaram o FEV₁ vale em 146 ml (IC 95% 36, 257 ml, p=0,009) e 145 ml (IC 95% 33, 257 ml, p=0,011) respetivamente comparado com o placebo. Tanto o FF como o FP aumentaram a percentagem de períodos de 24 horas livres de resgate em 14,8% (IC 95% 6,9, 22,7, p<0,001) e 17,9% (IC 95% 10,0, 25,7, p<0,001) respetivamente *versus* placebo.

Estudo de desafio alérgénico

O efeito broncoprotetivo de 92/22 microgramas de furoato de fluticasona/vilanterol na resposta asmática inicial e tardia aos alérgenos de inalação foi avaliado num estudo de dose repetida, controlado com placebo, cruzado (quatro vias) (HZA113126) em doentes com asma moderada. Os doentes foram aleatorizados para receber 92/22 microgramas de furoato de fluticasona/vilanterol, 92 microgramas de FF, 22 microgramas de vilanterol ou placebo uma vez por dia durante 21 dias, seguido do desafio com o alérgeno uma hora depois da dose final. Os alérgenos foram ácaros do pó da casa, pelos de gato, ou pólen de bétula; a seleção baseou-se nos testes de triagem individuais. As medições FEV₁ seriais foram comparadas com valores pré desafio com o alérgeno retirados após a inalação do salino (na linha de base). No geral, os maiores efeitos na resposta asmática inicial foram verificados com 92/22 microgramas de furoato de fluticasona/vilanterol comparado com 92 microgramas de FF ou 22 microgramas de vilanterol em monoterapia. Tanto 92/22 microgramas de furoato de fluticasona/vilanterol e 92 microgramas de FF aboliram virtualmente a resposta asmática tardia comparados com o vilanterol isolado. A administração de 92/22 microgramas de furoato de fluticasona/vilanterol disponibilizou proteção significativamente superior contra hiperreactividade brônquica induzida pelo alérgeno comparado com monoterapias com FF e vilanterol como avaliado no Dia 22 pelo desafio com metacolina.

Estudo dos efeitos broncoprotetivos e no eixo HPA

Os efeitos broncoprotetivos e no eixo HPA de FF versus FP ou budesonida (BUD) foram avaliados num estudo cruzado, controlado com placebo, de dose repetida aumentada (203162) em 54 adultos com antecedentes de asma, caracterizada por hiperresponsividade das vias respiratórias e FEV₁ previsto de ≥65%. Os doentes foram aleatorizados para um ou dois períodos de tratamento, incluindo cinco fases de 7 dias com aumento da dose de FF (25, 100, 200, 400, 800 microgramas/dia), FP (50, 200, 500, 1.000, 2.000 microgramas/dia), BUD (100, 400, 800, 1.600, 3.200 microgramas/dia), ou placebo. Após cada fase de aumento da dose, foram avaliadas a broncoproteção através da hiperresponsividade das vias respiratórias a provocação com monofosfato 5' de adenilato (AMP) (concentração provocativa causando uma diminuição ≥20% no FEV₁ [AMP PC20]) e cortisol plasmático médio ponderado em 24 horas.

Nos intervalos de dose terapêutica aprovada para asma, os valores de AMP PC20 (mg/ml) e de supressão de cortisol (%) foram de: 81 a 116 mg/ml e 7% a 14% para FF (100 a 200 microgramas/dia), 20 a 76 mg/ml e

7% a 50% para FP (200 a 2.000 microgramas/dia), e 24 a 54 mg/ml e 13% a 44% para BUD (400 a 1.600 microgramas/dia), respetivamente.

Doença pulmonar obstrutiva crónica

O programa de desenvolvimento clínico da DPOC incluiu um estudo de 12 semanas (HZC113107), dois de 6 meses (HZC112206, HZC112207), dois de um ano (HZC102970, HZC102871), e um >1 ano (SUMMIT). Estes foram estudos controlados e aleatorizados em doentes com um diagnóstico clínico de DPOC. Estes estudos incluíram medições da função pulmonar, dispneia e exacerbações moderadas e graves.

Estudos de seis meses

O HZC112206 e o HZC112207 foram estudos de grupo paralelo, aleatorizados, duplamente cegos, controlados com placebo, de 24 semanas, que compararam o efeito da associação com vilanterol e FF isolado e placebo. O HZC112206 avaliou a eficácia de 46/22 microgramas de furoato de fluticasona/vilanterol [n=206] e 92/22 microgramas de furoato de fluticasona/vilanterol [n=206] comparados com 92 microgramas de FF [n=206], 22 microgramas de vilanterol [n=205] e placebo [n = 207], todos administrados uma vez por dia. O HZC112207 avaliou a eficácia de 92/22 microgramas de furoato de fluticasona/vilanterol [n=204] e 184/22 microgramas de furoato de fluticasona/vilanterol [n=205] comparado com 92 microgramas de FF [n=204], 184 microgramas de FF [n=203], e 22 microgramas de vilanterol [n=203] e placebo [n = 205], todos administrados uma vez por dia.

Foi requerido que todos os doentes tivessem antecedentes de tabagismo de, pelo menos, 10 maços por ano; um rácio de FEV₁/FVC pós-salbutamol igual ou inferior a 0,70; um FEV₁ pós-salbutamol igual ou inferior a 70% previsto e uma pontuação de dispneia no *Modified Medical Research Council* (mMRC) de ≥ 2 (escala 0-4) na triagem. Na triagem, o FEV₁ médio pré-broncodilatador foi de 42,6% e 43,6% previsto, e a reversibilidade média foi de 15,9% e 12,0% no HZC112206 e HZC112207, respetivamente. Os objetivos de eficácia coprimários foram FEV₁ médio ponderado desde zero até 4 horas após a dose no Dia 168 e alteração desde a linha de base no FEV₁ vale pré-dose no Dia 169.

Numa análise integrada de ambos os estudos, 92/22 microgramas de furoato de fluticasona/vilanterol mostrou melhorias clinicamente significativas na função pulmonar. No Dia 169, 92/22 microgramas de furoato de fluticasona/vilanterol e vilanterol aumentou a média ajustada do FEV₁ vale em 129 ml (IC 95%: 91, 167 ml, p<0,001) e 83 ml (IC 95%: 46, 121 ml, p<0,001) respetivamente comparados com o placebo. A administração de 92/22 microgramas de furoato de fluticasona/vilanterol aumentou o FEV₁ vale em 46 ml comparado com o vilanterol (IC 95%: 8, 83 ml, p= 0,017). No Dia 168, 92/22 microgramas de furoato de fluticasona/vilanterol e vilanterol aumentou a média ajustada ponderada do FEV₁ vale durante 0-4 horas em 193 ml (IC 95%: 156, 230 ml, p<0,001) e 145 ml (IC 95%: 108, 181 ml, p<0,001) respetivamente comparado com o placebo. A administração de 92/22 microgramas de furoato de fluticasona/vilanterol aumentou a média ajustada ponderada do FEV₁ vale durante 0 – 4 horas em 148 ml comparado com o FF sozinho (IC 95%: 112, 184 ml, p< 0,001).

Estudos de 12 meses

Os estudos HZC102970 e HZC102871 foram estudos de grupo paralelo, de dupla ocultação, aleatorizados, de 52 semanas, comparando o efeito de 184/22 microgramas de furoato de fluticasona/vilanterol, 92/22 microgramas de furoato de fluticasona/vilanterol, 46/22 microgramas de furoato de fluticasona/vilanterol com 22 microgramas de vilanterol, todos administrados uma vez por dia, na taxa anual de exacerbações moderadas/graves em indivíduos com DPOC com antecedentes de tabagismo de, pelo menos, 10 maços por ano e um rácio de FEV₁/FVC pós-salbutamol inferior ou igual a 0,70 e um FEV₁ previsto pós-salbutamol inferior ou igual a 70% e antecedentes documentados de ≥ 1 exacerbação de DPOC que necessitou de antibióticos e/ou corticosteroides orais ou hospitalização nos 12 meses anteriores à visita 1. O objetivo de eficácia primário foi a taxa anual de exacerbações moderadas e graves. As exacerbações moderadas/graves foram definidas como sintomas de agravamento que necessitaram de tratamento com corticosteroides orais e/ou antibióticos ou hospitalização do doente. Ambos os estudos tiveram um período de iniciação de 4 semanas durante o qual todos os indivíduos receberam salmeterol/FP 50/250 microgramas,

sem ocultação, duas vezes por dia para normalizar a farmacoterapia na DPOC e estabilizar esta doença antes da aleatorização para o medicamento em estudo, em ocultação, durante 52 semanas. Antes do período inicial, os indivíduos descontinuaram o uso de medicações anteriores para a DPOC exceto os broncodilatores de curta duração. O uso concomitante de broncodilatores de ação prolongada para inalação (agonistas beta₂ e anticolinérgicos), produtos com associações de ipratrópio/salbutamol, agonistas beta₂ orais e preparações com teofilina não foi autorizado durante o período de tratamento. Os corticosteroides orais e os antibióticos foram permitidos para o tratamento agudo de exacerbações de DPOC com orientações específicas para a sua utilização. Os indivíduos utilizaram salbutamol conforme o necessário ao longo dos estudos.

Os resultados de ambos os estudos mostraram que o tratamento com 92/22 microgramas de furoato de fluticasona/vilanterol uma vez por dia resultou numa taxa anual mais baixa de exacerbações de DPOC moderadas/gravas comparado com vilanterol (Tabela 2).

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

Objetivo primário	HZC102970		HZC102871		HZC102970 e HZC102871 integrado	
	Vilanterol (n=409)	furoato de fluticasona/vilanterol 92/22 (n=403)	Vilanterol (n=409)	furoato de fluticasona/vilanterol 92/22 (n=403)	Vilanterol (n=818)	furoato de fluticasona/vilanterol 92/22 (n=806)
Exacerbações moderadas e graves						
Taxa anual média ajustada	1,14	0,90	1,05	0,70	1,11	0,81
Rácio vs. VI IC 95% valor de p % redução (IC 95%)		0,79 (0,64; 0,97) 0,024 21 (3; 36)		0,66 (0,54; 0,81) <0,001 34 (19; 46)		0,73 (0,63; 0,84) <0,001 27 (16; 37)
Diferença absoluta no número por ano vs. VI (IC 95%)		0,24 (0,03; 0,41)		0,36 (0,20; 0,48)		0,30 (0,18; 0,41)
Tempo até à primeira exacerbação: Taxa de risco (IC 95%) % redução do risco		0,80 (0,66; 0,99) 20		0,72 (0,59; 0,89) 28		0,76 (0,66; 0,88) 24
valor p		0,036		0,002		p<0,001

Numa análise integrada de HZC102970 e HZC102871 na Semana 52, foi verificada uma melhoria quando comparado 92/22 microgramas de furoato de fluticasona/vilanterol *versus* 22 microgramas de vilanterol na média ajustada do FEV₁ vale (42 ml IC 95%: 19, 64 ml, p<0,001). O efeito broncodilatador de 24 horas de furoato de fluticasona/vilanterol foi mantido desde a primeira dose ao longo do período de tratamento de um ano sem evidência de perda de eficácia (sem taquifilaxia).

No geral, os dois estudos combinaram 2009 (62%) doentes que tinham antecedentes cardiovasculares/fatores de risco na triagem. A incidência de antecedentes cardiovasculares/fatores de risco foi semelhante ao longo dos grupos de tratamento com doentes a sofrerem mais frequentemente de hipertensão (46%), seguida de hipercolesterolemia (29%) e diabetes mellitus (12%). Foram observados efeitos semelhantes na redução de

exacerbações moderadas e graves neste subgrupo quando comparado com a população em geral. Em doentes com antecedentes cardiovasculares/fatores de risco, a administração de 92/22 microgramas de furoato de fluticasona/vilanterol resultou numa taxa anual significativamente mais baixa de exacerbações de DPOC moderadas/graves comparado com vilanterol (taxas anuais médias ajustadas de 0,83 e 1,18 respetivamente, redução de 30% (IC 95% 16, 42%, $p<0,001$)). Foram também verificadas melhorias neste subgrupo na Semana 52 quando comparado com 92/22 microgramas de furoato de fluticasona/vilanterol vs. 22 microgramas de vilanterol na média ajustada do FEV₁ vale (44 ml IC 95%: 15, 73 ml, ($p=0,003$)).

Estudos >1 ano duração

SUMMIT foi um estudo multicêntrico, aleatorizado, com dupla ocultação para avaliar o efeito do de 92/22 microgramas de furoato de fluticasona/vilanterol 92/22 microgramas na sobrevivência comparado com o placebo em 16.485 indivíduos. O objetivo de eficácia primário foi a mortalidade por todas as causas e um objetivo de eficácia secundário foi um conjunto de acontecimentos cardiovasculares (morte por causa cardiovascular durante o tratamento, enfarte do miocárdio, acidente vascular cerebral, angina instável, ou ataque isquémico transitório).

Anteriormente à aleatorização, foi necessário que os indivíduos descontinuassem medicamentos anteriores para a DPOC utilizados na linha de base, o que incluiu broncodilatadores de ação prolongada em associação com corticosteroides inalados (28%), broncodilatadores de ação prolongada em monoterapia (11%) e corticosteroides inalados em monoterapia (4%). Os indivíduos foram posteriormente aleatorizados para receberem 92/22 microgramas de furoato de fluticasona/vilanterol 92/22 microgramas, 92 microgramas de furoato de fluticasona 92 microgramas, 22 microgramas de vilanterol 22 microgramas, ou placebo, e tratados durante uma média de 1,7 anos (DP = 0,9 anos).

Os indivíduos tinham DPOC moderada (percentagem média de FEV₁ de 60% previsto após a prova de broncodilatação, DP 6%), e antecedentes, ou um risco aumentado de doença cardiovascular. Nos 12 meses anteriores ao estudo, 61% dos indivíduos não notificaram exacerbações da DPOC e 39% dos indivíduos notificaram ≥ 1 exarcebação da DPOC moderada/grave.

A mortalidade por todas as causas foi: furoato de fluticasona/vilanterol, 6,0%; placebo, 6,7%; furoato de fluticasona, 6,1%; vilanterol, 6,4%. A exposição ajustada para a mortalidade por todas as causas por 100 doentes/ano (%/ano) foi: furoato de fluticasona/vilanterol, 3,1%/ano; placebo, 3,5%/ano; furoato de fluticasona, 3,2%/ano; e vilanterol, 3,4%/ano. O risco de mortalidade com furoato de fluticasona/vilanterol não foi significativamente diferente comparado com o placebo (HR 0,88; IC 95%: 0,74 a 1,04; $p=0,137$), furoato de fluticasona (HR 0,96; IC 95%: 0,81 a 1,15; $p=0,681$) ou vilanterol (HR 0,91; IC 95%: 0,77 a 1,09; $p=0,299$).

O risco de acontecimentos cardiovasculares do conjunto com furoato de fluticasona/vilanterol não foi significativamente diferente comparado com o placebo (HR 0,93; IC 95% IC: 0,75 a 1,14), furoato de fluticasona (HR 1,03; IC 95% IC: 0,83 a 1,28) ou vilanterol (HR 0,94; IC 95% IC: 0,76 a 1,16).

Estudos versus associações de salmeterol/propionato de fluticasona

Num estudo (HZC113107) de 12 semanas em doentes com DPOC, tanto 92/22 microgramas de furoato de fluticasona/vilanterol administrados uma vez por dia de manhã como 50/500 microgramas de salmeterol/FP administrados duas vezes por dia demonstraram melhorias desde a linha de base na função pulmonar. Aumentos no tratamento médio ajustado desde a linha de base no FEV₁ médio ponderado 0-24 horas de 130 ml (furoato de fluticasona/vilanterol) e 108 ml (salmeterol/FP) demonstraram uma melhoria global na função pulmonar durante 24 horas para ambos os tratamentos. A diferença média ajustada no tratamento de 22 ml (IC 95%: -18, 63 ml) entre os grupos não foram estatisticamente significativas ($p=0,282$). A diferença média ajustada desde a linha de base no FEV₁ vale no Dia 85 foi de 111 ml no grupo do furoato de fluticasona/vilanterol e 88 ml no grupo do salmeterol/FP; a diferença de 23 ml (IC 95%: -20, 66) entre os grupos de tratamento não foi clinicamente significativa ou estatisticamente significativa ($p=0,294$). Não foram realizados estudos comparativos *versus* salmeterol/FP ou *versus* outros broncodilatadores estabelecidos para comparar adequadamente os efeitos nas exacerbações da DPOC.

População pediátrica

Asma

A eficácia e a segurança do furoato de fluticasona (FF)/vilanterol (VI) administrados uma vez por dia em comparação com o FF administrado uma vez por dia no tratamento da asma de doentes pediátricos com idades entre os 5 e os 11 anos foram avaliadas num ensaio clínico aleatorizado, em dupla ocultação e multicêntrico, com uma duração de 24 semanas e um período de seguimento de 1 semana (HZA107116), envolvendo 673 doentes com asma não controlada com a toma de corticosteroides inalados.

Todos os participantes tinham uma terapia estável para a asma [inalador de agonista-beta de curta duração ou antagonista muscarínico de curta duração, além de corticosteroides inalados (CI)] por pelo menos 4 semanas antes da Visita 1. Os doentes estavam sintomáticos (ou seja, com a asma não controlada) com o seu tratamento atual para a asma.

Os indivíduos foram tratados com furoato de fluticasona furoato/vilanterol 46/22 microgramas (337 doentes) ou com furoato de fluticasona 46 microgramas (336 doentes). Dois doentes, um de cada braço, não foram avaliados quanto à eficácia.

O *endpoint* primário foi a alteração da linha de base, média ao longo das semanas 1 a 12 do período de tratamento, no Débito Expiratório Máximo Instantâneo Matinal (*peak expiratory flow*, PEF) pré-dose (ou seja, vale), registado diariamente por meio de um diário eletrónico do doente (diferença entre a combinação FF/VI e o FF). A alteração da linha de base na percentagem de períodos de 24 horas sem necessidade de resgate ao longo das semanas 1 a 12 do período de tratamento foi um *endpoint* secundário com poder estatístico para a população de 5 a 11 anos. Não foram observadas diferenças de eficácia entre FF/VI 46/22 microgramas e FF 46 microgramas (Tabela 3). Não foram identificadas novas preocupações de segurança durante este estudo.

Após a conclusão do estudo HZA107116, foram identificadas preocupações em relação à condução do estudo em dois locais do estudo, envolvendo um total de 4 doentes aleatorizados (FF/VI 46/22 microgramas n= 1, FF 46 microgramas n = 3). Foi realizada uma análise suplementar post-hoc excluindo esses 4 doentes. Os resultados dessa análise (Tabela 3) são consistentes com os da análise pré-definida.

Tabela 3: Resultado dos *endpoints* primário e secundário com poder estatístico (análise suplementar post-hoc).

Semanas de 1 a 12	Furoato de fluticasona/Vilanterol* n=335	Furoato de fluticasona* n=332
Endpoint Primário		
Alteração desde a Linha de Base no Débito Expiratório Máximo Instantâneo Matinal (PEF) (l/min)		
Alteração Média dos MQ (EP)	12,1 (1,86)	8,6 (1,87)
Diferença de tratamento (FF/VI vs FF) (95% CI), valor p	3,5 (-1,7; 8,7), p=0,188	
Endpoint secundário com poder estatístico		
Alteração da Linha de Base na Percentagem de Períodos de 24 horas Sem Necessidade de Resgate		
Alteração Média dos MQ (EP)	27,1 (1,75)	26,0 (1,76)
Diferença de tratamento (FF/VI vs FF) (95% CI), valor p	1,1 (-3,8; 6,0), p=0,659	

* Os doentes estavam a fazer uma vez por dia FF/VI 46/22 microgramas e FF 46 microgramas

MQ = Mínimos quadrados, EP = Erro padrão, IC = intervalo de confiança, n = número de doentes em análise (intenção de tratar (ITT) 337 para FF/VI e 336 para FF)

Doença Pulmonar Obstrutiva Crónica

A Agência Europeia de Medicamentos dispensou a obrigação de apresentação dos resultados dos estudos com Relvar Ellipta em todos os subgrupos da população pediátrica com DPOC (secção 4.2 para informação sobre utilização pediátrica).

5.2 Propriedades farmacocinéticas

Absorção

A biodisponibilidade absoluta de furoato de fluticasona e vilanterol quando administrados por inalação como furoato de fluticasona/vilanterol teve uma média de 15,2% e 27,3%, respetivamente. A biodisponibilidade oral do furoato de fluticasona e do vilanterol foi baixa, com uma média de 1,26% e <2%, respetivamente. Dada esta biodisponibilidade oral baixa, a exposição sistémica do furoato de fluticasona e do vilanterol após a administração por inalação é primariamente devida à absorção da porção inalada da dose entregue nos pulmões.

Distribuição

Após uma dose intravenosa, tanto o furoato de fluticasona como o vilanterol são extensivamente distribuídos com volumes de distribuição médios em estado estacionário de 661 l e 165 l, respetivamente.

Tanto o furoato de fluticasona como o vilanterol têm uma baixa associação com os glóbulos vermelhos. *In vitro* a ligação do furoato de fluticasona e do vilanterol às proteínas plasmáticas no plasma humano foi elevada, em média >99,6% e 93,9%, respetivamente. Não existiu diminuição na extensão da ligação às proteínas plasmáticas *in vitro* em indivíduos com compromisso renal ou hepático.

O furoato de fluticasona e o vilanterol são substratos da glicoproteína P (gp-P), contudo, considera-se que a administração concomitante de furoato de fluticasona/vilanterol com inibidores da gp-P tem pouca probabilidade de alterar a exposição sistémica de furoato de fluticasona ou vilanterol uma vez que são ambas moléculas bem absorvidas.

Biotransformação

Com base nos dados *in vitro*, as principais vias de metabolismo do furoato de fluticasona e do vilanterol nos humanos são mediadas principalmente pelo CYP3A4.

O furoato de fluticasona é principalmente metabolizado através de hidrólise do grupo carbotionato S-fluorometilo em metabolitos com atividade corticosteroide significativamente reduzida. O vilanterol é principalmente metabolizado por O-desalquilação numa variedade de metabolitos com atividade agonista β_1 e β_2 significativamente reduzida.

Eliminação

Após a administração oral, o furoato de fluticasona foi eliminado nos humanos principalmente via metabolização, com os metabolitos a serem excretados quase exclusivamente nas fezes, com <1% da dose radioativa eliminada a ser recuperada na urina.

Após a administração oral, o vilanterol foi eliminado principalmente pelo metabolismo seguido pela excreção de metabolitos na urina e nas fezes de aproximadamente 70% e 30% da dose radioativa respetivamente num estudo radiomarcado, em humanos, conduzido por via oral. A semivida de eliminação plasmática aparente do vilanterol após a administração de uma dose única por inalação de furoato de fluticasona/vilanterol foi, em média, de 2,5 horas. A semivida efetiva para a acumulação de vilanterol, como determinado pela administração por inalação de doses repetidas de 25 microgramas de vilanterol, é de 16,0 horas em indivíduos com asma e 21,3 horas em indivíduos com DPOC.

População pediátrica

Em adolescentes (12 anos de idade ou mais), não existem modificações da dose recomendada.

A farmacocinética, segurança e eficácia de furoato de fluticasona/vilanterol foram estudadas em crianças com idades entre os 5 e os 11 anos, mas nenhuma recomendação sobre posologia pode ser feita (ver secção 4.2). A farmacocinética, segurança e eficácia de furoato de fluticasona/vilanterol em crianças com menos de 5 anos não foram estabelecidas.

Populações especiais

Idosos

Os efeitos da idade na farmacocinética do furoato de fluticasona e vilanterol foram determinados em estudos de fase III em DPOC e asma. Não existiram evidências de que a idade (12 a 84 anos) afete a farmacocinética de furoato de fluticasona e vilanterol em indivíduos com asma.

Não existe evidência de que a idade afete a farmacocinética do furoato de fluticasona em indivíduos com DPOC enquanto existiu um aumento (37%) na AUC₍₀₋₂₄₎ do vilanterol no intervalo de idades observado de 41 a 81 anos. Para um indivíduo idoso (com 84 anos) com baixo peso corporal (35 kg) prevê-se que a AUC₍₀₋₂₄₎ do vilanterol seja 35% superior do que na população estimada (indivíduo com DPOC com 60 anos de idade e peso corporal de 70 kg), enquanto a C_{max} permaneceu inalterada. Não se prevê que estas diferenças tenham relevância clínica.

Em indivíduos idosos com asma e indivíduos idosos com DPOC não existem modificações da dose recomendada.

Compromisso renal

Um estudo farmacológico clínico de furoato de fluticasona/vilanterol mostrou que o compromisso renal grave (depuração da creatinina <30 ml/min) não resultou numa exposição significativamente superior ao furoato de fluticasona ou ao vilanterol ou em efeitos sistémicos aos corticosteroides ou aos agonistas beta₂ mais marcados quando comparados com indivíduos saudáveis.

Não é necessário ajuste posológico em doentes com compromisso renal.

Os efeitos da hemodiálise não foram estudados.

Compromisso hepático

Após administração de doses repetidas de furoato de fluticasona/vilanterol durante 7 dias, existiu um aumento na exposição sistémica do furoato de fluticasona (até três vezes mais do que a medida pela AUC₍₀₋₂₄₎) em indivíduos com compromisso hepático (Child-Pugh A, B ou C) quando comparado com indivíduos saudáveis. O aumento na exposição sistémica do furoato de fluticasona em indivíduos com insuficiência hepática moderada (Child-Pugh B; 184/22 microgramas de furoato de fluticasona/vilanterol) foi associado com uma redução média de 34% no cortisol sérico quando comparado com indivíduos saudáveis. A exposição sistémica do furoato de fluticasona normalizado para a dose foi semelhante em indivíduos com compromisso hepático moderado e grave (Child-Pugh B ou C).

Após a administração de doses repetidas de furoato de fluticasona/vilanterol durante 7 dias, não existiu nenhum aumento significativo na exposição sistémica ao vilanterol (C_{max} e AUC) em indivíduos com compromisso hepático ligeiro, moderado ou grave (Child-Pugh A, B ou C).

Não existiram efeitos clinicamente relevantes da associação de furoato de fluticasona/vilanterol nos efeitos sistémicos adrenérgicos beta (frequência cardíaca ou potássio sérico) em indivíduos com compromisso hepático ligeiro ou moderado (vilanterol, 22 microgramas) ou com compromisso hepático grave (vilanterol, 12,5 microgramas) comparado com indivíduos saudáveis.

Outras populações especiais

Em indivíduos com asma, as estimativas da $AUC_{(0-24)}$ do furoato de fluticasona para os indivíduos do Leste da Ásia, Japoneses e do Sudeste da Ásia (12-13% dos indivíduos) foram em média de 33% a 53% superiores quando comparados com outros grupos raciais. Contudo, não existe evidência de que a elevada exposição sistêmica nesta população esteja associada com o elevado efeito na excreção urinária do cortisol em 24 horas. Em média, prevê-se que a C_{max} do vilanterol seja 220 a 287% superior e a $AUC_{(0-24)}$ comparável para os indivíduos com uma herança Asiática comparados com os indivíduos de outros grupos raciais. Contudo, não existem evidências de que esta C_{max} superior do vilanterol tenha resultado em efeitos clinicamente significativos na frequência cardíaca.

Em indivíduos com DPOC, as estimativas da $AUC_{(0-24)}$ do furoato de fluticasona para os indivíduos do Leste da Ásia, Japoneses e do Sudeste da Ásia (13-14% dos indivíduos) foram em média de 23% a 30% superiores quando comparados com indivíduos Caucásianos. Contudo, não existem evidências de que a elevada exposição sistêmica nesta população esteja associada com o elevado efeito na excreção urinária do cortisol em 24 horas. Não existiu efeito da raça nas estimativas do parâmetro farmacocinético do vilanterol nos indivíduos com DPOC.

Gênero, peso e IMC

Não existe evidência de que o gênero, peso ou IMC (índice de massa corporal) influenciem a farmacocinética do furoato de fluticasona com base numa análise farmacocinética populacional de dados de fase III em 1213 indivíduos com asma (712 do sexo feminino) e 1225 indivíduos com DPOC (392 do sexo feminino).

Não existe evidência de que o gênero, peso ou IMC influenciem a farmacocinética do vilanterol com base numa análise farmacocinética populacional em 856 indivíduos com asma (500 do sexo feminino) e 1091 indivíduos com DPOC (340 do sexo feminino).

Não é necessário nenhum ajuste posológico com base no gênero, peso ou IMC.

5.3 Dados de segurança pré-clínica

Os efeitos farmacológicos e toxicológicos verificados com furoato de fluticasona ou vilanterol em estudos não clínicos foram aqueles tipicamente associados com os glucocorticoides ou com os agonistas β_2 . A administração de furoato de fluticasona associado com vilanterol não resultou em nenhuma toxicidade nova significativa.

Genotoxicidade e carcinogenicidade

Furoato de fluticasona

O furoato de fluticasona não foi genotóxico numa bateria padrão de estudos e não foi carcinogénico em estudos de inalação ao longo da vida em ratos ou murganhos com exposições semelhantes à dose máxima recomendada nos humanos, com base na AUC.

Trifenatato de vilanterol

Em estudos de toxicidade genéticos, o vilanterol (como alfa-fenilcinamato) e o ácido trifetilacético não foram genotóxicos indicando que o vilanterol (como trifenatato) não representa um perigo genotóxico para os humanos.

Consistente com descobertas para outros agonistas β_2 , nos estudos de inalação ao longo da vida o trifenatato de vilanterol causou efeitos proliferativos no rato fêmea e no trato reprodutivo do murganho e na hipófise do rato. Não existiu nenhum aumento na incidência do tumor em ratos e murganhos com exposições 1,2- ou 30-vezes superiores, respetivamente, à dose máxima recomendada nos humanos, com base na AUC.

Toxicidade na reprodução e no desenvolvimento

Furoato de fluticasona

Os efeitos verificados na administração por inalação do furoato de fluticasona em associação com o vilanterol em ratos, foram semelhantes aos verificados com o furoato de fluticasona isolado.

O furoato de fluticasona não foi teratogénico nos ratos e nos coelhos, mas atrasou o desenvolvimento nos ratos e causou aborto nos coelhos em doses matematicamente tóxicas. Não existiram efeitos no desenvolvimento em ratos em exposições aproximadamente 3 vezes superiores à dose máxima recomendada em humanos, com base na AUC.

Trifenatato de vilanterol

O trifenatato de vilanterol não foi teratogénico em ratos. Em estudos de inalação em coelhos, o trifenatato de vilanterol causou efeitos semelhantes aos verificados com outros agonistas beta₂ (fenda palatina, pálpebras abertas, fusão esterno-vertebral e flexão/má rotação dos membros). Quando administrado por via subcutânea, não existiram efeitos com exposições 84 vezes superiores à dose máxima recomendada nos humanos, com base na AUC.

Nem o furoato de fluticasona nem o trifenatato de vilanterol tiveram quaisquer efeitos adversos na fertilidade e no desenvolvimento pré- e pós-natal nos ratos.

6. INFORMAÇÕES FARMACÊUTICAS

6.1 Lista dos excipientes

Lactose mono-hidratada
Estearato de magnésio

6.2 Incompatibilidades

Não aplicável.

6.3 Prazo de validade

2 anos
Prazo de validade em uso após abertura da bandeja: 6 semanas.

6.4 Precauções especiais de conservação

Não conservar a temperatura superior a 25°C. Se conservado no frigorífico, permitir que o inalador regresse à temperatura ambiente pelo menos uma hora antes de ser utilizado.

Conservar na embalagem de origem para proteger da humidade.

Escrever no rótulo, no espaço disponibilizado, a data em que o inalador deve ser eliminado. A data deve ser adicionada assim que o inalador for sido removido da bandeja.

6.5 Natureza e conteúdo do recipiente

O inalador Ellipta consiste num corpo cinzento-claro, uma tampa do aplicador bucal amarela e um contador de doses, embalado numa bandeja de folha laminada contendo uma saqueta de gel de sílica dessecante. A bandeja está selada com uma cobertura de folha destacável.

O inalador é um dispositivo com vários componentes composto por polipropileno, polietileno de alta densidade, polioximetileno, politereftalato de etileno, acrilonitrilobutadieno-estireno, policarbonato e aço inoxidável.

O inalador contém duas fitas *blister* de folha de alumínio laminada que fornecem um total de 14 ou 30 doses (fornecimento para 14 ou 30 dias).

Tamanho das embalagens: Inaladores de 14 ou 30 doses. Embalagens múltiplas de Inaladores de 3 x 30 doses.

É possível que não sejam comercializadas todas as apresentações.

6.6 Precauções especiais de eliminação

Qualquer medicamento não utilizado ou resíduos devem ser eliminados de acordo com as exigências locais.

7. TITULAR DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

GlaxoSmithKline Trading Services Limited
12 Riverwalk
Citywest Business Campus
Dublin 24
Irlanda
D24 YK11

8. NÚMERO(S) DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

EU/1/13/886/001
EU/1/13/886/002
EU/1/13/886/003

9. DATA DA PRIMEIRA AUTORIZAÇÃO/RENOVAÇÃO DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

Data da primeira autorização: 13 de novembro de 2013
Data da última renovação: 26 de julho de 2018

10. DATA DA REVISÃO DO TEXTO

Está disponível informação pormenorizada sobre este medicamento no sítio da internet da Agência Europeia de Medicamentos <http://www.ema.europa.eu/>.

1. NOME DO MEDICAMENTO

Relvar Ellipta 184 microgramas/22 microgramas pó para inalação em recipiente unidose

2. COMPOSIÇÃO QUALITATIVA E QUANTITATIVA

Cada inalação disponibiliza uma dose administrada (a dose libertada pelo aplicador bucal) de 184 microgramas de furoato de fluticasona e 22 microgramas de vilanterol (como trifenatato). Isto corresponde a um recipiente unidose de 200 microgramas de furoato de fluticasona e 25 microgramas de vilanterol (como trifenatato).

Excipiente com efeito conhecido

Cada dose administrada contém aproximadamente 25 mg de lactose mono-hidratada.

Lista completa de excipientes, ver secção 6.1.

3. FORMA FARMACÊUTICA

Pó para inalação em recipiente unidose

Pó branco num inalador cinzento-claro (Ellipta) com a tampa do aplicador bucal amarela e um contador de doses.

4. INFORMAÇÕES CLÍNICAS

4.1 Indicações terapêuticas

Asma

Relvar Ellipta está indicado para o tratamento regular da asma em adultos e adolescentes com idade igual ou superior a 12 anos em que a utilização de um medicamento contendo uma associação (agonista beta₂ de ação prolongada e corticosteroides para inalação) é adequada:

- doentes que não estão adequadamente controlados com corticosteroides para inalação e com agonistas beta₂ de curta duração de ação ‘conforme o necessário’.
- doentes que estão já adequadamente controlados com corticosteroides para inalação e com agonistas beta₂ de ação prolongada.

4.2 Posologia e modo de administração

Posologia

Asma

Aos doentes com asma deve ser administrada a dosagem de Relvar Ellipta contendo a dosagem apropriada de furoato de fluticasona (FF) para a gravidade da sua doença. Os médicos prescritores devem ter em atenção que, em doentes com asma, 100 microgramas de furoato de fluticasona (FF) uma vez por dia é aproximadamente equivalente a 250 microgramas de propionato de fluticasona (FP) duas vezes por dia, enquanto 200 microgramas de FF uma vez por dia é aproximadamente equivalente a 500 microgramas de FP duas vezes por dia.

Adultos e adolescentes com idade igual ou superior a 12 anos

Deve considerar-se uma dose inicial de uma inalação de Relvar Ellipta 92/22 microgramas uma vez por dia para adultos e adolescentes com idade igual ou superior a 12 anos que requeiram uma dose baixa a média de corticosteroides para inalação em associação com um agonista beta₂ de ação prolongada. Se os doentes não estiverem corretamente controlados com Relvar Ellipta 92/22 microgramas, a dose pode ser aumentada para 184/22 microgramas, o que pode providenciar uma melhoria adicional no controlo da asma.

Os doentes devem ser regularmente reavaliados por um profissional de saúde para que a dosagem de furoato de fluticasona/vilanterol que estão a receber continue ótima e seja apenas alterada através de aconselhamento médico. A dose deve ser titulada para a dose mais baixa com a qual é mantido um controlo efetivo dos sintomas.

Relvar Ellipta 184/22 microgramas deve ser considerado para adultos e adolescentes com idade igual ou superior a 12 anos que requeiram uma dose mais elevada de corticosteroides para inalação em associação com um agonista beta₂ de ação prolongada.

Os doentes normalmente verificam uma melhoria na função pulmonar 15 minutos após a inalação de Relvar Ellipta.

Contudo, deve informar-se o doente que é necessário o uso diário regular para manter o controlo dos sintomas de asma e que o uso deve ser continuado mesmo quando esta é assintomática.

Se os sintomas surgirem no período entre as doses, deve ser utilizado um agonista beta₂ de curta duração de ação, por inalação, para o alívio imediato.

A dose máxima recomendada é Relvar Ellipta 184/22 microgramas uma vez por dia.

Crianças com menos de 12 anos

A segurança e eficácia de Relvar Ellipta em crianças com menos de 12 anos de idade não foram estabelecidas na indicação para a asma.

Relvar Ellipta não deve ser usado em crianças menores de 12 anos de idade. Os dados atualmente disponíveis estão descritos nas secções 5.1 e 5.2..

Populações especiais

Idosos

Não é necessário ajustar a posologia em doentes com 65 anos de idade ou mais (ver secção 5.2).

Compromisso renal

Não é necessário ajustar a posologia nesta população (ver secção 5.2).

Compromisso hepático

Estudos em indivíduos com compromisso hepático ligeiro, moderado e grave revelaram um aumento na exposição sistémica ao furoato de fluticasona (tanto na C_{max} como na AUC) (ver secção 5.2).

Devem tomar-se precauções na definição da posologia em doentes com compromisso hepático que possam estar em risco mais elevado de reações adversas sistémicas associadas a corticosteroides.

Para os doentes com compromisso hepático moderado ou grave a dose máxima é de 92/22 microgramas (ver secção 4.4).

Modo de administração

Relvar Ellipta destina-se apenas a administração por via inalatória oral.

Deve ser administrado à mesma hora do dia, todos os dias.

A decisão final sobre a posologia à noite ou de manhã deve ser deixada à consideração do médico.

Após inalação, os doentes devem enxaguar a boca com água sem a engolir.

Se uma dose for omitida, deve tomar-se a próxima dose à hora habitual no dia seguinte.

Se conservado no frigorífico, deve permitir-se que o inalador regresse à temperatura ambiente pelo menos uma hora antes de o utilizar.

Quando se utiliza o inalador pela primeira vez, não há necessidade de verificar se este está a funcionar corretamente e de o preparar para a utilização de qualquer forma especial. Devem ser seguidas as instruções passo a passo.

O inalador Ellipta está embalado numa bandeja contendo uma saqueta de dessecante para reduzir a humidade. A saqueta dessecante deve ser eliminada e não deve ser aberta, ingerida nem inalada.

O doente deve ser alertado para não abrir a bandeja até que esteja pronto para inalar uma dose.

Quando o inalador é retirado da sua bandeja, este estará na posição ‘fechado’. A data “Eliminar em” deve ser escrita no rótulo do inalador no espaço disponibilizado. A data “Eliminar em” é de 6 semanas a partir da data de abertura da bandeja. Após esta data o inalador não deve ser mais utilizado. A bandeja pode ser eliminada após a primeira abertura.

As instruções passo a passo apresentadas abaixo para o inalador Ellipta de 30 doses (quantidade para 30 dias) também se aplicam ao inalador Ellipta de 14 doses (quantidade para 14 dias).

Instruções de utilização

1. Ler antes de iniciar

Se a tampa do inalador for aberta e fechada sem inalar o medicamento, perder-se-á uma dose. A dose perdida irá manter-se segura no interior do inalador, mas deixará de estar disponível para ser inalada.

Não é possível tomar acidentalmente medicamento extra ou uma dose a dobrar numa inalação.

Contador de doses

Mostra quantas doses de medicamento ainda estão disponíveis no inalador.

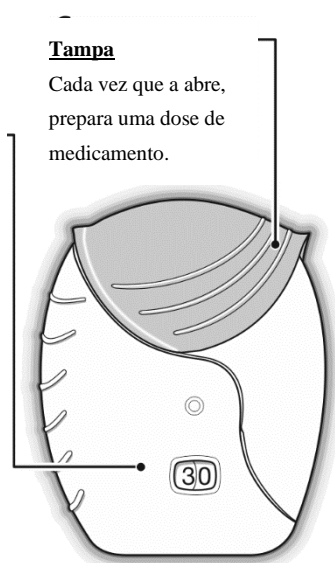
Antes do inalador ser utilizado, mostra exatamente 30 doses.

Diminui a contagem em 1 cada vez que abre a tampa.

Quando estão disponíveis menos de 10 doses, metade do contador de doses estará vermelho.

Após ter utilizado a última dose, **metade do contador de doses estará vermelho e o número 0 aparece no mostrador.** O seu inalador está agora vazio.

Se abrir a tampa após isto, o contador de doses irá alterar de metade vermelho para totalmente vermelho.



Tampa

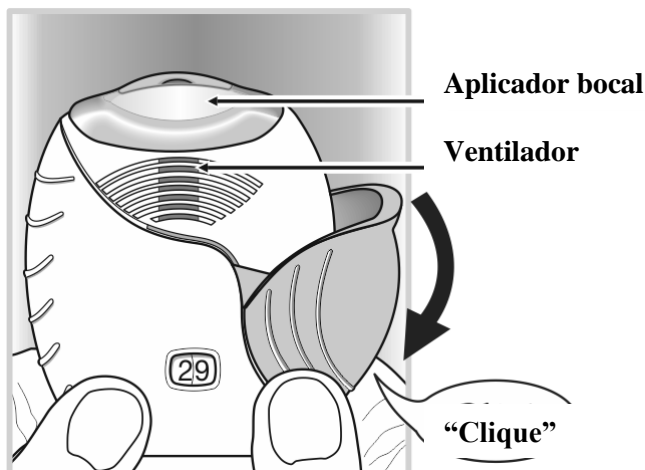
Cada vez que a abre, prepara uma dose de medicamento.

2. Preparar a dose

Abrir a tampa quando estiver pronto para inalar a dose. O inalador não deve ser agitado.

Deslizar a tampa para baixo até ouvir um ‘clique’. O medicamento está agora pronto para ser inalado.

O contador de doses conta menos 1 para confirmar. Se o contador de doses não contar menos 1 quando se ouvir o ‘clique’, o inalador não irá fornecer a dose e deve levá-lo de volta ao farmacêutico para aconselhamento.

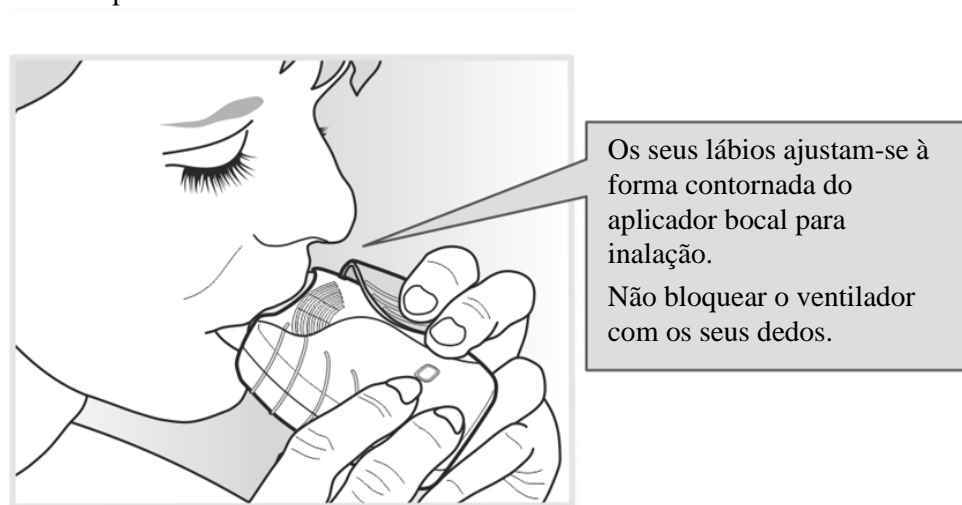


3. Como inalar o medicamento

Segurar o inalador longe da boca e expirar o máximo que for confortável, mas não expire para dentro do inalador.

O aplicador bucal deve ser colocado entre os lábios e os lábios devem ser fechados firmemente ao redor dele. Os ventiladores não devem ser bloqueados com os dedos durante a utilização.

- Inalar fundo uma vez, de forma estável e prolongada. A respiração deve ser retida durante o tempo que for possível (pelo menos 3 – 4 segundos).
- Remover o inalador da boca.
- Expirar lenta e suavemente.



O medicamento pode não ter sabor nem ser perceptível, mesmo quando esteja a utilizar o inalador corretamente.

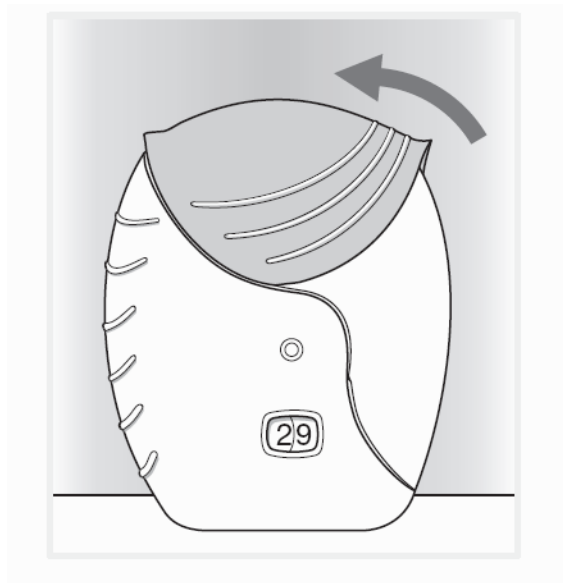
O aplicador bucal do inalador deve ser limpo, utilizando um lenço de papel seco antes de fechar a tampa.

4. Fechar o inalador e enxaguar a sua boca

Deslizar a tampa para cima até onde ela for para cobrir o aplicador bucal.

Enxaguar a sua boca com água depois de ter utilizado o inalador, não engolir.

Tal fará com que seja menos provável o desenvolvimento de feridas da boca ou da garganta como efeitos secundários.



4.3 **Contraindicações**

Hipersensibilidade às substâncias ativas ou a qualquer um dos excipientes mencionados na secção 6.1.

4.4 **Advertências e precauções especiais de utilização**

Deterioração da doença

Furoato de fluticasona/ vilanterol não deve ser utilizado para tratar sintomas de asma aguda, para os quais é necessário um broncodilatador de curta duração de ação. O uso aumentado de broncodilatadores de curta duração de ação para aliviar os sintomas indica deterioração do controlo e os doentes devem ser reavaliados por um médico.

Os doentes não devem interromper a terapêutica com furoato de fluticasona/vilanterol na asma, sem supervisão de um médico, uma vez que os sintomas podem reaparecer após a descontinuação.

Os acontecimentos adversos e as exacerbações relacionadas com a asma podem ocorrer durante o tratamento com furoato de fluticasona/vilanterol. Deve pedir-se aos doentes que continuem o tratamento mas que procurem aconselhamento médico se os sintomas da asma continuarem incontroláveis ou piorarem após o início do tratamento com Relvar Ellipta.

Broncospasmo paradoxal

Pode ocorrer broncospasmo paradoxal com um aumento imediato na pieira após a administração. Tal deve ser tratado imediatamente com um broncodilatador para inalação de curta duração de ação. Relvar Ellipta deve ser suspenso imediatamente, o doente avaliado e uma terapêutica alternativa instituída conforme o necessário.

Efeitos cardiovasculares

Podem ser observados efeitos cardiovasculares, tais como arritmias cardíacas, por ex., taquicardia supraventricular e extra-sístoles com medicamentos simpaticomiméticos incluindo Relvar Ellipta. Num estudo controlado com placebo em indivíduos com DPOC moderada e com antecedentes, ou um risco aumentado, de doença cardiovascular, não existiu aumento do risco de acontecimentos cardiovasculares em doentes a receberem furoato de fluticasona/vilanterol em comparação com o placebo. No entanto, furoato de fluticasona/vilanterol deve ser utilizado com precaução em doentes com doença cardiovascular grave ou anomalias do ritmo cardíaco, tirototoxicose, hipocaliemia não corrigida ou em doentes com predisposição para níveis baixos de potássio sérico.

Doentes com compromisso hepático

Para os doentes com compromisso hepático moderado a grave, deve ser utilizada a dose de 92/22 microgramas e os doentes devem ser monitorizados para reações adversas relacionadas com corticosteroides sistémicos (ver secção 5.2).

Efeitos sistémicos dos corticosteroides

Os efeitos sistémicos podem ocorrer com qualquer corticosteroide para inalação, em especial com doses elevadas receitadas durante longos períodos. A ocorrência destes efeitos é muito menos provável do que com corticosteroides orais. Os efeitos sistémicos possíveis incluem síndrome de Cushing, características cushingoides, apoplexia suprarrenal, diminuição na densidade mineral óssea, retardação do crescimento em crianças e adolescentes, cataratas e glaucoma e, mais raramente, uma variedade de efeitos psicológicos ou comportamentais incluindo hiperatividade psicomotora, perturbações do sono, ansiedade, depressão ou agressividade (em especial em crianças).

Furoato de fluticasona/vilanterol deve ser administrado com precaução em doentes com tuberculose pulmonar ou em doentes com infeções crónicas ou não tratadas.

Perturbações visuais

Podem ser notificadas perturbações visuais com o uso sistémico e tópico de corticosteroides. Se um doente apresentar sintomas tais como visão turva ou outras perturbações visuais, o doente deve ser considerado para encaminhamento para um oftalmologista para avaliação de possíveis causas que podem incluir cataratas, glaucoma ou doenças raras, como coriorretinopatia serosa central (CRSC), que foram notificadas após o uso de corticosteroides sistémicos e tópicos.

Hiperglicemia

Foram notificados casos de aumentos nos níveis de glicemia em doentes diabéticos e tal deve ser considerado quando se receita a doentes com antecedentes de diabetes mellitus.

Pneumonia em doentes com DPOC

Um aumento da incidência de pneumonia, incluindo pneumonia que requer hospitalização, tem sido observado nos doentes com DPOC a receberem corticosteroides inalados. Existe alguma evidência de um risco aumentado de pneumonia com o aumento da dose de esteroides mas tal não foi demonstrado de forma conclusiva entre todos os estudos.

Não existe evidência clínica conclusiva para diferenças dentro da mesma classe na magnitude do risco de pneumonia entre os medicamentos contendo corticosteroides inalados.

Os médicos devem continuar alerta para o possível desenvolvimento de pneumonia em doentes com DPOC pois as características clínicas de tais infeções sobrepõem-se aos sintomas das exacerbações da DPOC.

Os fatores de risco para pneumonia em doentes com DPOC incluem tabagismo atual, idade avançada, índice de massa corporal (IMC) baixo e DPOC grave.

Pneumonia em doentes com asma

A incidência de pneumonia em doentes com asma foi frequente na dose mais elevada. A incidência de pneumonia em doentes com asma a tomar 184/22 microgramas de furoato de fluticasona/vilanterol foi numericamente superior quando comparada com aqueles a receber 92/22 microgramas de furoato de fluticasona/vilanterol ou placebo (ver secção 4.8). Não foram identificados fatores de risco.

Excipientes

Este medicamento contém lactose. Doentes com problemas hereditários raros de intolerância à galactose, deficiência total de lactase ou malabsorção de glucose-galactose não devem utilizar este medicamento.

4.5 Interações medicamentosas e outras formas de interação

As interações medicamentosas clinicamente significativas mediadas por furoato de fluticasona/vilanterol em doses terapêuticas são consideradas pouco frequentes devido às baixas concentrações plasmáticas atingidas após a dose inalada.

Interação com bloqueadores beta

Os bloqueadores beta₂ adrenérgicos podem enfraquecer ou antagonizar o efeito dos agonistas beta₂ adrenérgicos. O uso concomitante de bloqueadores beta₂ adrenérgicos seletivos e não-seletivos deve ser evitado a não ser que existam razões de força maior para a sua utilização.

Interação com inibidores do CYP3A4

O furoato de fluticasona e o vilanterol são ambos rapidamente eliminados através do metabolismo de primeira passagem mediado pelo complexo enzimático hepático CYP3A4.

Devem tomar-se precauções quando se administra concomitantemente com inibidores potentes do CYP3A4 (por ex., cetoconazol, ritonavir, medicamentos que contêm cobicistato) uma vez que existe potencial para exposição sistémica aumentada tanto ao furoato de fluticasona como ao vilanterol. A administração concomitante deve ser evitada a menos que o benefício seja superior ao risco aumentado de efeitos indesejáveis sistémicos dos corticosteroides, devendo, neste caso, os doentes ser monitorizados relativamente a efeitos indesejáveis sistémicos dos corticosteroides. Foi realizado um estudo de dose repetida de interação medicamentosa com o CYP3A4 em indivíduos saudáveis com a associação furoato de fluticasona/vilanterol (184/22 microgramas) e o inibidor potente do CYP3A4 cetoconazol (400 mg). A administração concomitante aumentou a AUC₍₀₋₂₄₎ e a C_{max} médias do furoato de fluticasona em 36% e 33%, respetivamente. O aumento na exposição ao furoato de fluticasona foi associado a uma redução de 27% no cortisol sérico médio ponderado nas 0-24 horas. A administração concomitante aumentou a AUC_(0-t) e a C_{max} médias do vilanterol em 65% e 22%, respetivamente. O aumento na exposição do vilanterol não foi associado com um aumento nos efeitos sistémicos relacionados com os agonistas beta₂ na frequência cardíaca, no potássio sanguíneo ou no intervalo do QTcF.

Interação com inibidores da glicoproteína P

O furoato de fluticasona e o vilanterol são ambos substratos da glicoproteína P (gp-P). Um estudo clínico farmacológico em indivíduos saudáveis com administração concomitante de vilanterol e o inibidor potente da gp-P e moderado do CYP3A4 verapamilo não mostrou qualquer efeito significativo na farmacocinética do vilanterol. Não foram realizados estudos de farmacologia clínica com um inibidor específico da gp-P e furoato de fluticasona.

Medicamentos simpaticomiméticos

A administração concomitante de outros medicamentos simpaticomiméticos (isolados ou como parte de terapêutica de associação) pode potenciar as reações adversas de furoato de fluticasona/vilanterol. Relvar Ellipta não deve ser utilizado em associação com outros agonistas adrenérgicos beta₂ de ação prolongada ou medicamentos contendo agonistas adrenérgicos beta₂ de ação prolongada.

População pediátrica

Os estudos de interação só foram realizados em adultos.

4.6 Fertilidade, gravidez e aleitamento

Gravidez

Os estudos em animais revelaram toxicidade reprodutiva em exposições que não são clinicamente relevantes (ver secção 5.3). A quantidade de dados sobre a utilização de furoato de fluticasona e trifenatato de vilanterol em mulheres grávidas é limitada ou inexistente.

A administração de furoato de fluticasona/vilanterol em mulheres grávidas apenas deve ser considerada se o benefício esperado para a mãe for superior a qualquer possível risco para o feto.

Amamentação

Existe informação insuficiente sobre a excreção de furoato de fluticasona ou trifenatato de vilanterol e/ou dos metabolitos no leite humano. Contudo, são detetados outros corticosteroides e agonistas beta₂ no leite humano (ver secção 5.3). Não pode ser excluído qualquer risco para os recém-nascidos/lactentes.

Tem que ser tomada uma decisão sobre a descontinuação da amamentação ou a descontinuação/abstenção da terapêutica com furoato de fluticasona/vilanterol tendo em conta o benefício da amamentação para a criança e o benefício da terapêutica para a mulher.

Fertilidade

Não existem dados de fertilidade nos humanos. Os estudos em animais não revelaram qualquer efeito de furoato de fluticasona/trifenatato de vilanterol na fertilidade (ver secção 5.3).

4.7 Efeitos sobre a capacidade de conduzir e utilizar máquinas

Os efeitos de furoato de fluticasona ou vilanterol sobre a capacidade de conduzir e utilizar máquinas são nulos ou desprezáveis.

4.8 Efeitos indesejáveis

Resumo do perfil de segurança

Os dados de ensaios clínicos de grande dimensão de asma e DPOC foram utilizados para determinar a frequência de reações adversas associadas com furoato de fluticasona/vilanterol. No programa de desenvolvimento clínico de asma, um total de 7.034 doentes foram incluídos numa avaliação integrada das reações adversas. No programa de desenvolvimento clínico de DPOC, um total de 6.237 doentes foram incluídos numa avaliação integrada das reações adversas.

As reações adversas mais frequentemente notificadas com furoato de fluticasona e vilanterol foram cefaleia e nasofaringite. Com a exceção de pneumonia e fraturas, o perfil de segurança foi semelhante em doentes com asma e DPOC. Durante os estudos clínicos, pneumonia e fraturas foram mais frequentemente observadas em doentes com DPOC.

Resumo em tabela das reações adversas

As reações adversas estão listadas por sistema de classe de órgãos e por frequência. A seguinte convenção tem sido utilizada para a classificação das frequências: muito frequentes ($\geq 1/10$); frequentes ($\geq 1/100$, $< 1/10$); pouco frequentes ($\geq 1/1.000$, $< 1/100$); raros ($\geq 1/10.000$, $< 1/1.000$); muito raros ($< 1/10.000$).

As reações adversas são apresentadas por ordem decrescente de gravidade dentro de cada classe de frequência.

Classe de sistema de órgãos	Reação(ões) adversas	Frequência
Infeções e infestações	Pneumonia* Infeção do trato respiratório superior Bronquite Gripe Candidíase da boca e da garganta	Frequentes
Doenças do sistema imunitário	Reações de hipersensibilidade incluindo anafilaxia, angioedema, erupção cutânea e urticária	Raros
Doenças do metabolismo e da nutrição	Hiperglicemia	Pouco frequentes
Perturbações do foro psiquiátrico	Ansiedade	Raros
Doenças do sistema nervoso	Cefaleia Tremor	Muito frequentes Raros
Afeções oculares	Visão turva (ver secção 4.4)	Pouco frequentes
Cardiopatias	Extra-sístoles Palpitações Taquicardia	Pouco frequentes Raros Raros
Doenças respiratórias, torácicas e do mediastino	Nasofaringite Dor orofaríngea Sinusite Faringite Rinite Tosse Disfonia Broncospasmo paradoxal	Muito frequentes Frequentes Raros
Doenças gastrointestinais	Dor abdominal	Frequentes
Afeções musculoesqueléticas e dos tecidos conjuntivos	Artralgia Dorsalgia Fraturas** Espasmos musculares	Frequentes
Perturbações gerais e alterações no local de administração	Pirexia	Frequentes

*, ** Ver abaixo ‘Descrição das reações adversas seleccionadas’

Descrição das reações adversas seleccionadas

*Pneumonia (ver secção 4.4)

Numa análise integrada de dois estudos de um ano replicados na DPOC moderada a grave (média de FEV₁ de 45% do previsto após a prova de broncodilatação, desvio padrão (DP) de 13%) com uma exacerbação no ano anterior (n = 3255), o número de acontecimentos de pneumonia por 1000 doentes ano foi de 97,9 com FF/VI 184/22 microgramas, 85,7 com FF/VI 92/22 microgramas e 42,3 no grupo de VI 22 microgramas. Para a pneumonia grave o número correspondente de acontecimentos por 1000 doentes ano foi de 33,6, 35,5 e 7,6 respetivamente, enquanto para a pneumonia grave os acontecimentos correspondentes por 1000 doentes ano foram de 35,1 para FF/VI 184/22 microgramas, 42,9 com FF/VI 99/22 microgramas, 12,1 com VI 22 microgramas. Finalmente, os casos expostos ajustados de pneumonia fatal foram de 8,8 para FF/VI 184/22 microgramas versus 1,5 para FF/VI 92/22 microgramas e 0 para VI 22 microgramas.

Num estudo controlado com placebo (SUMMIT) em indivíduos com DPOC moderada (percentagem média de FEV₁ de 60% do previsto após a prova de broncodilatação, DP 6%), e com antecedentes, ou um risco aumentado de doença cardiovascular, a incidência de pneumonia com FF/VI, FF, VI e placebo foi: acontecimentos adversos (6%, 5%, 4%, 5%); acontecimentos adversos graves (3%, 4%, 3%, 3%); mortes por pneumonia adjudicadas durante o tratamento (0,3%, 0,2%, 0,1%, 0,2%); as taxas de exposição ajustadas (por 1000 tratamentos ano) foram: acontecimentos adversos (39,5, 42,4, 27,7, 38,4); acontecimentos adversos graves (22,4, 25,1, 16,4, 22,2); mortes por pneumonia adjudicadas durante o tratamento (1,8, 1,5, 0,9, 1,4) respetivamente.

Numa análise integrada de 11 estudos de asma (7.034 doentes), a incidência de pneumonia por 1000 doentes ano foi de 18,4 para FF/VI 184/22 microgramas versus 9,6 para FF/VI 92/22 microgramas e 8,0 no grupo do placebo.

****Fraturas**

Em dois estudos de 12 meses replicados, num total de 3.255 doentes com DPOC, a incidência de fraturas ósseas no geral foi baixa em todos os grupos de tratamento, com uma maior incidência em todos os grupos de Relvar Ellipta (2%) comparada com o grupo de 22 microgramas de vilanterol (<1%). Embora tenham existido mais fraturas nos grupos de Relvar Ellipta em comparação com o grupo de 22 microgramas de vilanterol, fraturas tipicamente associadas com o uso de corticosteroides (por ex., compressão da espinal-medula/fraturas vertebrais toracolombares, fraturas da anca e do acetábulo) ocorreram em <1% nos braços de tratamento de Relvar Ellipta e vilanterol.

Para o estudo SUMMIT, a incidência de todos os acontecimentos de fratura com FF/VI, FF, VI e placebo foi de 2% em cada braço; fraturas frequentemente associadas com a utilização de ICS foram inferiores a 1% em cada braço. As taxas de exposição ajustadas (por 1000 tratamentos ano) para todos os acontecimentos de fratura foram 13,6, 12,8, 13,2, 11,5 respetivamente; fraturas frequentemente associadas com a utilização de ICS foram 3,4, 3,9, 2,4, 2,1 respetivamente.

Numa análise integrada de 11 estudos de asma (7.034 doentes), a incidência de fraturas foi <1% e normalmente associada com traumatismo.

Notificação de suspeitas de reações adversas

A notificação de suspeitas de reações adversas após a autorização do medicamento é importante, uma vez que permite uma monitorização contínua da relação benefício-risco do medicamento. Pede-se aos profissionais de saúde que notifiquem quaisquer suspeitas de reações adversas através do sistema nacional de notificação mencionado no [Apêndice V](#).

4.9 Sobredosagem

Sintomas e sinais

Uma sobredosagem com furoato de fluticasona/vilanterol pode produzir sinais e sintomas devido às ações dos componentes individuais, incluindo os observados com sobredosagem com outros agonistas beta₂ e consistentes com os efeitos de classe conhecidos dos corticosteroides para inalação (ver secção 4.4).

Tratamento

Não existe tratamento específico para uma sobredosagem com furoato de fluticasona/vilanterol. Se ocorrer sobredosagem, o doente deve ser tratado com monitorização de suporte apropriada conforme o necessário.

O bloqueio beta cardioseletivo deve ser considerado apenas para os efeitos de sobredosagem profundos de vilanterol que são clinicamente preocupantes e não respondem às medidas de suporte. Os medicamentos bloqueadores beta cardioseletivos devem ser utilizados com precaução em doentes com antecedentes de broncospasmo.

Deverá ser efetuada gestão adicional conforme o clinicamente indicado ou conforme o recomendado pelo centro nacional de venenos, quando disponível.

5. PROPRIEDADES FARMACOLÓGICAS

5.1 Propriedades farmacodinâmicas

Grupo farmacoterapêutico: Fármacos para as doenças das vias respiratórias obstrutivas, adrenérgicos em associação com corticosteroides ou outros fármacos, excluindo anticolinérgicos, código ATC: R03AK10.

Mecanismo de ação

O furoato de fluticasona e o vilanterol representam duas classes de medicamentos (um corticosteroide sintético e um agonista seletivo dos recetores beta₂ de ação prolongada).

Efeitos farmacodinâmicos

Furoato de fluticasona

O furoato de fluticasona é um corticosteroide trifluorinado sintético com uma potente ação anti-inflamatória. O mecanismo preciso através do qual o furoato de fluticasona afeta os sintomas de asma e de DPOC não é conhecido. Os corticosteroides têm demonstrado ter uma ampla variedade de ações em múltiplos tipos de células (por ex. eosinófilos, macrófagos, linfócitos) e mediadores (por ex., citocinas e quimiocinas envolvidas na inflamação).

Trifenatato de vilanterol

O trifenatato de vilanterol é um agonista adrenérgico beta₂ seletivo, de ação prolongada (LABA). Os efeitos farmacológicos das substâncias ativas agonistas dos recetores adrenérgicos beta₂, incluindo o trifenatato de vilanterol, são pelo menos em parte atribuíveis à estimulação de adenilato ciclase intracelular, a enzima que catalisa a conversão da adenosina trifosfato (ATP) em monofosfato 3'5' de adenilato ciclase (AMP cíclico). O aumento dos níveis de AMP cíclico causa o relaxamento do músculo liso brônquico e inibição da libertação de mediadores de hipersensibilidade imediata de células, especialmente dos mastócitos.

As interações moleculares ocorrem entre os corticosteroides e os LABAs, pelo que os esteroides ativam o gene recetor dos beta₂, aumentando o número de recetores e a sensibilidade e os LABAs preparam o recetor glucocorticoide para a ativação dependente dos esteroides e aumentam a translocação para o núcleo celular. Estas interações sinérgicas refletem-se na atividade anti-inflamatória aumentada, que foi demonstrada *in vitro* e *in vivo* num grupo de células inflamatórias relevantes para a fisiopatologia quer da asma quer da DPOC. Em células mononucleares do sangue periférico de indivíduos com DPOC, foi observado um efeito anti-inflamatório superior na presença da associação furoato de fluticasona/vilanterol comparado com o furoato de fluticasona em monoterapia em concentrações alcançadas com doses terapêuticas. O efeito anti-inflamatório aumentado do componente LABA foi semelhante ao obtido com outras associações ICS/LABA.

Eficácia e segurança clínicas

Asma

Três estudos de dupla ocultação, aleatorizados, de fase III (HZA106827, HZA106829 e HZA106837) de diferentes durações avaliaram a segurança e a eficácia de furoato de fluticasona/vilanterol em doentes adultos e adolescentes com asma persistente. Todos os indivíduos estavam a utilizar um ICS (corticosteroide para inalação) com ou sem LABA durante pelo menos 12 semanas antes da visita 1. No HZA106837, todos os doentes tiveram pelo menos uma exacerbação que necessitou de tratamento com corticosteroides orais no ano anterior à visita 1. O HZA106827 teve 12 semanas de duração e avaliou a eficácia de 92/22 microgramas de furoato de fluticasona/vilanterol [n=201] e 92 microgramas de FF [n=205] comparado com placebo [n=203], todos administrados uma vez por dia. O HZA106829 teve 24 semanas de duração e avaliou a eficácia de furoato de 184/22 microgramas de fluticasona/vilanterol [n=197] e 184 microgramas de FF [n=194] ambos administrados uma vez por dia comparados com 500 microgramas de FP duas vezes por dia [n=195].

Nos HZA106827/HZA106829 os objetivos de eficácia coprimários foram a alteração desde a linha de base na visita clínica no FEV₁ vale (pré-broncodilatador e pré-dose) no final do período de tratamento em todos os indivíduos e ponderou o FEV₁ serial médio durante 0-24 horas após a dose calculado num subgrupo de indivíduos no final do período de tratamento. A alteração desde a linha de base na percentagem de períodos de 24 horas livres de resgate durante o tratamento foi um objetivo de eficácia secundário potenciado. Os resultados dos objetivos de eficácia primários e secundários chave nestes estudos estão descritos na Tabela 1.

Tabela 1 – Resultados de objetivos de eficácia primários e secundário chave no HZA106827 e HZA106829

Estudo n.º	HZA106829		HZA106827	
Dose de Tratamento de FF/VI* (microgramas)	FF/VI 184/22 Uma vez por Dia vs FF 184 Uma vez por Dia	FF/VI 184/22 Uma vez por Dia vs FP 500 Duas vezes por Dia	FF/VI 92/22 Uma vez por Dia vs FP 92 Uma vez por Dia	FF/VI 92/22 Uma vez por Dia vs placebo Uma vez por Dia
Alteração desde a Linha de base no FEV₁ Vale Última Observação Realizada (LOCF)				
Diferença do tratamento valor de p (IC 95%)	193 ml p<0,001 (108; 277)	210 ml p<0,001 (127; 294)	36 ml p=0,405 (-48; 120)	172 ml p<0,001 (87; 258)
FEV₁ Serial Médio Ponderado durante 0-24 horas após a dose				
Diferença do tratamento valor de p (IC 95%)	136 ml p=0,048 (1; 270)	206 ml p=0,003 (73; 339)	116 ml p=0,06 (-5; 236)	302 ml p<0,001 (178; 426)
Alteração desde a Linha de Base na Percentagem de Períodos de 24 horas livres de resgate				
Diferença do tratamento valor de p (IC 95%)	11,7% p<0,001 (4,9; 18,4)	6,3% p=0,067 (-0,4; 13,1)	10,6% p<0,001 (4,3; 16,8)	19,3% p<0,001 (13,0; 25,6)
Alteração desde a Linha de Base na Percentagem de Períodos de 24 horas sem Sintomas				
Diferença do tratamento valor de p (IC 95%)	8,4% p=0,010 (2,0; 14,8)	4,9% p=0,137 (-1,6; 11,3)	12,1% p<0,001 (6,2; 18,1)	18,0% p<0,001 (12,0; 23,9)
Alteração desde a Linha de Base no Débito Expiratório Máximo Instantâneo Matinal				

Estudo n.º	HZA106829		HZA106827	
Diferença do tratamento valor de p (IC 95%)	33,5 l/min p<0,001 (22,3; 41,7)	32,9 l/min p<0,001 (24,8; 41,1)	14,6 l/min p<0,001 (7,9; 21,3)	33,3 l/min p<0,001 (26,5; 40,0)
Alteração desde a Linha de Base no Débito Expiratório Máximo Instantâneo à Tarde				
Diferença do tratamento valor de p (IC 95%)	30,7 l/min p<0,001 (22,5; 38,9)	26,2 l/min p<0,001 (18,0; 34,3)	12,3 l/min p<0,001 (5,8; 18,8)	28,2 l/min p<0,001 (21,7; 34,8)

*FF/VI = furoato de fluticasona/vilanterol

O HZA106837 teve uma duração de tratamento variável (desde um mínimo de 24 semanas até um máximo de 76 semanas com a maioria dos doentes a ser tratado durante pelo menos 52 semanas). No HZA106837 os doentes foram aleatorizados para receber 92/22 microgramas de furoato de fluticasona/vilanterol [n=1009] ou 92 microgramas de FF [n=1010] ambos administrados uma vez por dia. No HZA106837 o objetivo de eficácia primário foi o tempo até à primeira exacerbação de asma grave. Uma exacerbação de asma grave foi definida como deterioração da asma necessitando do uso de corticosteroides sistémicos durante pelo menos 3 dias ou a hospitalização do doente ou visita às urgências hospitalares devido à asma que necessitou de corticosteroides sistémicos. A alteração média ajustada desde a linha de base no FEV₁ vale foi também avaliada como um objetivo de eficácia secundário.

No HZA106837, o risco de sofrer uma exacerbação de asma grave em doentes a receber 92/22 microgramas de furoato de fluticasona/vilanterol foi reduzido em 20% quando comparado com a administração de 92 microgramas de FF isolado (taxa de risco 0,795, p=0,036, IC 95% 0,642, 0,985). A taxa de exacerbações de asma grave por doente por ano foi de 0,19 no grupo de 92 microgramas de FF (aproximadamente 1 em cada 5 anos) e 0,14 no grupo de 92/22 microgramas de furoato de fluticasona/vilanterol (aproximadamente 1 em cada 7 anos). O rácio da taxa de exacerbação com 92/22 microgramas de furoato de fluticasona/vilanterol versus 92 microgramas de FF foi de 0,755 (IC 95%, 0,603, 0,945). Isto representa uma redução de 25% na taxa de exacerbações de asma grave para os indivíduos tratados com 92/22 microgramas de furoato de fluticasona/vilanterol comparados com 92 microgramas de FF (p=0,014). O efeito broncodilatador durante 24 horas de furoato de fluticasona/vilanterol foi mantido ao longo do período de tratamento de um ano sem evidências de perda de eficácia (sem taquifilaxia). 92/22 microgramas de furoato de fluticasona/vilanterol demonstrou consistentemente melhorias de 83 ml para 95 ml no FEV₁ vale nas semanas 12, 36 e 52 e o Objetivo de eficácia comparado com 92 microgramas de FF (p<0,001 IC 95% 52, 126 ml no Objetivo de Eficácia). Quarenta e quatro por cento dos doentes no grupo de 92/22 microgramas de furoato de fluticasona/vilanterol foram bem controlados (ACQ7 ≤0,75) no final do tratamento comparado com 36% dos indivíduos no grupo de 92 microgramas de FF (p<0,001 IC 95% 1,23, 1,82).

Estudos versus associações de salmeterol/propionato de fluticasona

Num estudo (HZA113091) de 24 semanas em doentes adultos e adolescentes com asma persistente não controlada tanto 92/22 microgramas de furoato de fluticasona/vilanterol administrados uma vez por dia à noite como 50/250 microgramas de salmeterol/FP administrados duas vezes por dia demonstraram melhorias desde a linha de base na função pulmonar. Aumentos no tratamento médio ajustado desde a linha de base no FEV₁ médio ponderado 0-24 horas de 341 ml (furoato de fluticasona/vilanterol) e 377 ml (salmeterol/FP) demonstraram uma melhoria global na função pulmonar durante 24 horas para ambos os tratamentos. A diferença média ajustada no tratamento de -37 ml entre os grupos não foi estatisticamente significativa (p=0,162). Para o FEV₁ vale os indivíduos no grupo de furoato de fluticasona/vilanterol atingiram uma alteração na LS média desde a linha de base de 281 ml e indivíduos no grupo de salmeterol/FP uma alteração de 300 ml; (a diferença na média ajustada de -19 ml (IC 95%: -0,073, 0,034) não foi estatisticamente significativa (p=0,485).

Foi realizado um estudo de 24 semanas (201378) de grupo paralelo, aleatorizado, duplamente cego para demonstrar a não inferioridade (utilizando uma margem de -100 ml para o FEV₁ vale) de furoato de

fluticasona/vilanterol 92/22 microgramas uma vez por dia a salmeterol/FP 50/250 microgramas duas vezes por dia em adultos e adolescentes para os quais a asma estava bem controlada após 4 semanas de tratamento sem ocultação com salmeterol/FP 50/250 microgramas duas vezes por dia (N=1504). Os indivíduos aleatorizados para FF/VI uma vez por dia mantiveram a função pulmonar comparativamente com os que foram aleatorizados para salmeterol/FP duas vezes por dia [diferença no FEV₁ vale de +19 ml (IC 95%: -11, 49)].

Não foram realizados estudos comparativos versus salmeterol/FP ou versus outras associações de ICS/LABA para comparar de forma apropriada os efeitos nas exacerbações de asma.

Monoterapia com furoato de fluticasona

Um estudo de 24 semanas, aleatorizado, duplamente cego, controlado com placebo (FFA112059) avaliou a segurança e a eficácia de 92 microgramas de FF uma vez por dia [n= 114] e 250 microgramas de FP duas vezes por dia [n=114] versus placebo [n=115] em doentes adultos e adolescentes com asma persistente. Todos os indivíduos tiveram de estar com uma posologia estável de um ICS durante, pelo menos, 4 semanas antes da visita 1 (visita de triagem) e o uso de LABAs não foi permitido no espaço de 4 semanas anteriores à visita 1. O objetivo de eficácia primário foi a alteração desde a linha de base na visita clínica no FEV₁ vale (pré-broncodilatador e pré-dose) no final do período de tratamento. A alteração desde a linha de base na percentagem de períodos de 24 horas livres de resgate durante o período de tratamento de 24 semanas, foi um objetivo de eficácia secundário potenciado. No ponto de tempo das 24 semanas FF 92 e FP aumentaram o FEV₁ vale em 146 ml (IC 95% 36, 257 ml, p=0,009) e 145 ml (IC 95% 33, 257 ml, p=0,011) respetivamente comparado com o placebo. Tanto o FF como o FP aumentaram a percentagem de períodos de 24 horas livres de resgate em 14,8% (IC 95% 6,9, 22,7, p<0,001) e 17,9% (IC 95% 10,0, 25,7, p<0,001) respetivamente versus placebo.

Estudo de desafio alérgénico

O efeito broncoprotetivo de 92/22 microgramas de furoato de fluticasona/vilanterol na resposta asmática inicial e tardia aos alérgenos de inalação foi avaliado num estudo de dose repetida, controlado com placebo, cruzado (quatro vias) (HZA113126) em doentes com asma moderada. Os doentes foram aleatorizados para receber 92/22 microgramas de furoato de fluticasona/vilanterol, 92 microgramas de FF, 22 microgramas de vilanterol ou placebo uma vez por dia durante 21 dias, seguido do desafio com o alérgeno uma hora depois da dose final. Os alérgenos foram ácaros do pó da casa, pelos de gato, ou pólen de bétula; a seleção baseou-se nos testes de triagem individuais. As medições FEV₁ seriais foram comparadas com valores pré desafio com o alérgeno retirados após a inalação do salino (na linha de base). No geral, os maiores efeitos na resposta asmática inicial foram verificados com 92/22 microgramas de furoato de fluticasona/vilanterol comparado com 92 microgramas de FF ou 22 microgramas de vilanterol em monoterapia. Tanto 92/22 microgramas de furoato de fluticasona/vilanterol e 92 microgramas de FF aboliram virtualmente a resposta asmática tardia comparados com o vilanterol isolado. A administração de 92/22 microgramas de furoato de fluticasona/vilanterol disponibilizou proteção significativamente superior contra hiperreatividade brônquica induzida pelo alérgeno comparado com monoterapias com FF e vilanterol como avaliado no Dia 22 pelo desafio com metacolina.

Estudo dos efeitos broncoprotetivos e no eixo HPA

Os efeitos broncoprotetivos e no eixo HPA de FF versus FP ou budesonida (BUD) foram avaliados num estudo cruzado, controlado com placebo, de dose repetida aumentada (203162) em 54 adultos com antecedentes de asma, caracterizada por hiperresponsividade das vias respiratórias e FEV₁ previsto de ≥65%. Os doentes foram aleatorizados para um ou dois períodos de tratamento, incluindo cinco fases de 7 dias com aumento da dose de FF (25, 100, 200, 400, 800 microgramas/dia), FP (50, 200, 500, 1.000, 2.000 microgramas/dia), BUD (100, 400, 800, 1.600, 3.200 microgramas/dia), ou placebo. Após cada fase de aumento da dose, foram avaliadas a broncoproteção através da hiperresponsividade das vias respiratórias a provocação com monofosfato 5' de adenilato (AMP) (concentração provocativa causando uma diminuição ≥20% no FEV₁ [AMP PC20]) e cortisol plasmático médio ponderado em 24 horas.

Nos intervalos de dose terapêutica aprovada para asma, os valores de AMP PC20 (mg/ml) e de supressão de cortisol (%) foram de: 81 a 116 mg/ml e 7% a 14% para FF (100 a 200 microgramas/dia), 20 a 76 mg/ml e 7% a 50% para FP (200 a 2.000 microgramas/dia), e 24 a 54 mg/ml e 13% a 44% para BUD (400 a 1.600 microgramas/dia), respetivamente.

População pediátrica

Asma

A eficácia e a segurança do furoato de fluticasona (FF)/vilanterol (VI) administrados uma vez por dia em comparação com o FF administrado uma vez por dia no tratamento da asma de doentes pediátricos com idades entre os 5 e os 11 anos foram avaliadas num ensaio clínico aleatorizado, em dupla ocultação e multicêntrico, com uma duração de 24 semanas e um período de seguimento de 1 semana (HZA107116), envolvendo 673 doentes com asma não controlada com a toma de corticosteroides inalados.

Todos os participantes tinham uma terapia estável para a asma [inalador de agonista-beta de curta duração ou antagonista muscarínico de curta duração, além de corticosteroides inalados (CI)] por pelo menos 4 semanas antes da Visita 1. Os doentes estavam sintomáticos (ou seja, com a asma não controlada) com o seu tratamento atual para a asma.

Os indivíduos foram tratados com furoato de fluticasona furoato/vilanterol 46/22 microgramas (337 doentes) ou com furoato de fluticasona 46 microgramas (336 doentes). Dois doentes, um de cada braço, não foram avaliados quanto à eficácia.

O *endpoint* primário foi a alteração da linha de base, média ao longo das semanas 1 a 12 do período de tratamento, no Débito Expiratório Máximo Instantâneo Matinal (*peak expiratory flow*, PEF) pré-dose (ou seja, vale), registado diariamente por meio de um diário eletrónico do doente (diferença entre a combinação FF/VI e o FF). A alteração da linha de base na percentagem de períodos de 24 horas sem necessidade de resgate ao longo das semanas 1 a 12 do período de tratamento foi um *endpoint* secundário com poder estatístico para a população de 5 a 11 anos. Não foram observadas diferenças de eficácia entre FF/VI 46/22 microgramas e FF 46 microgramas (Tabela 2). Não foram identificadas novas preocupações de segurança durante este estudo.

Após a conclusão do estudo HZA107116, foram identificadas preocupações em relação à condução do estudo em dois locais do estudo, envolvendo um total de 4 doentes aleatorizados (FF/VI 46/22 microgramas n= 1, FF 46 microgramas n = 3). Foi realizada uma análise suplementar post-hoc excluindo esses 4 doentes. Os resultados dessa análise (Tabela 2) são consistentes com os da análise pré-definida.

Tabela 2: Resultado dos *endpoints* primário e secundário com poder estatístico (análise suplementar post-hoc).

Semanas de 1 a 12	Furoato de fluticasona/Vilanterol* n=335	Furoato de fluticasona* n=332
Endpoint Primário		
Alteração desde a Linha de Base no Débito Expiratório Máximo Instantâneo Matinal (PEF) (l/min)		
Alteração Média dos MQ (EP)	12,1 (1,86)	8,6 (1,87)
Diferença de tratamento (FF/VI vs FF) (95% CI), valor p	3,5 (-1,7; 8,7), p=0,188	
Endpoint secundário com poder estatístico		
Alteração da Linha de Base na Percentagem de Períodos de 24 horas Sem Necessidade de Resgate		
Alteração Média dos MQ (EP)	27,1 (1,75)	26,0 (1,76)
Diferença de tratamento (FF/VI vs FF) (95% CI), valor p	1,1 (-3,8; 6,0), p=0,659	

*Os doentes estavam a fazer uma vez por dia FF/VI 46/22 microgramas e FF 46 microgramas

MQ = Mínimos quadrados, EP = Erro padrão, IC = intervalo de confiança, n = número de doentes em análise (intenção de tratar (ITT) 337 para FF/VI e 336 para FF)

5.2 Propriedades farmacocinéticas

Absorção

A biodisponibilidade absoluta de furoato de fluticasona e vilanterol quando administrados por inalação como furoato de fluticasona/vilanterol teve uma média de 15,2% e 27,3%, respetivamente. A biodisponibilidade oral do furoato de fluticasona e do vilanterol foi baixa, com uma média de 1,26% e <2%, respetivamente. Dada esta biodisponibilidade oral baixa, a exposição sistémica do furoato de fluticasona e do vilanterol após a administração por inalação é primariamente devida à absorção da porção inalada da dose entregue nos pulmões.

Distribuição

Após uma dose intravenosa, tanto o furoato de fluticasona como o vilanterol são extensivamente distribuídos com volumes de distribuição médios em estado estacionário de 661 l e 165 l, respetivamente.

Tanto o furoato de fluticasona como o vilanterol têm uma baixa associação com os glóbulos vermelhos. *In vitro* a ligação do furoato de fluticasona e do vilanterol às proteínas plasmáticas no plasma humano foi elevada, em média >99,6% e 93,9%, respetivamente. Não existiu diminuição na extensão da ligação às proteínas plasmáticas *in vitro* em indivíduos com compromisso renal ou hepático.

O furoato de fluticasona e o vilanterol são substratos da glicoproteína P (gp-P), contudo, considera-se que a administração concomitante de furoato de fluticasona/vilanterol com inibidores da gp-P tem pouca probabilidade de alterar a exposição sistémica de furoato de fluticasona ou vilanterol uma vez que são ambas moléculas bem absorvidas.

Biotransformação

Com base nos dados *in vitro*, as principais vias de metabolismo do furoato de fluticasona e do vilanterol nos humanos são mediadas principalmente pelo CYP3A4.

O furoato de fluticasona é principalmente metabolizado através de hidrólise do grupo carbotionato S-fluorometilo em metabolitos com atividade corticosteroide significativamente reduzida. O vilanterol é principalmente metabolizado por O-desalquilação numa variedade de metabolitos com atividade agonista β_1 e β_2 significativamente reduzida.

Eliminação

Após a administração oral, o furoato de fluticasona foi eliminado nos humanos principalmente via metabolização, com os metabolitos a serem excretados quase exclusivamente nas fezes, com <1% da dose radioativa eliminada a ser recuperada na urina.

Após a administração oral, o vilanterol foi eliminado principalmente pelo metabolismo seguido pela excreção de metabolitos na urina e nas fezes de aproximadamente 70% e 30% da dose radioativa respetivamente num estudo radiomarcado, em humanos, conduzido por via oral. A semivida de eliminação plasmática aparente do vilanterol após a administração de uma dose única por inalação de furoato de fluticasona/vilanterol foi, em média, de 2,5 horas. A semivida efetiva para a acumulação de vilanterol, como determinado pela administração por inalação de doses repetidas de 25 microgramas de vilanterol, é de 16,0 horas em indivíduos com asma e 21,3 horas em indivíduos com DPOC.

População pediátrica

Em adolescentes (12 anos de idade ou mais), não existem modificações da dose recomendada.

A farmacocinética, segurança e eficácia de furoato de fluticasona/vilanterol foram estudadas em crianças com idades entre os 5 e os 11 anos, mas nenhuma recomendação sobre posologia pode ser feita (ver secção 4.2). A farmacocinética, segurança e eficácia de furoato de fluticasona/vilanterol em crianças com menos de 5 anos não foram estabelecidas.

Populações especiais

Idosos

Os efeitos da idade na farmacocinética do furoato de fluticasona e vilanterol foram determinados em estudos de fase III em DPOC e asma. Não existiram evidências de que a idade (12 a 84 anos) afete a farmacocinética de furoato de fluticasona e vilanterol em indivíduos com asma.

Em indivíduos idosos com asma e indivíduos idosos com DPOC não existem modificações da dose recomendada.

Compromisso renal

Um estudo farmacológico clínico de furoato de fluticasona/vilanterol mostrou que a compromisso renal grave (depuração da creatinina <30 ml/min) não resultou numa exposição significativamente superior ao furoato de fluticasona ou ao vilanterol ou em efeitos sistêmicos aos corticosteroides ou aos agonistas beta₂ mais marcados quando comparados com indivíduos saudáveis.

Não é necessário ajuste posológico em doentes com compromisso renal.

Os efeitos da hemodiálise não foram estudados.

Compromisso hepático

Após administração de doses repetidas de furoato de fluticasona/vilanterol durante 7 dias, existiu um aumento na exposição sistêmica do furoato de fluticasona (até três vezes mais do que a medida pela AUC₍₀₋₂₄₎) em indivíduos com compromisso hepático (Child-Pugh A, B ou C) quando comparado com indivíduos saudáveis. O aumento na exposição sistêmica do furoato de fluticasona em indivíduos com insuficiência hepática moderada (Child-Pugh B; 184/22 microgramas de furoato de fluticasona/vilanterol) foi associado com uma redução média de 34% no cortisol sérico quando comparado com indivíduos saudáveis. A exposição sistêmica do furoato de fluticasona normalizado para a dose foi semelhante em indivíduos com compromisso hepático moderado e grave (Child-Pugh B ou C).

Após a administração de doses repetidas de furoato de fluticasona/vilanterol durante 7 dias, não existiu nenhum aumento significativo na exposição sistêmica ao vilanterol (C_{max} e AUC) em indivíduos com compromisso hepático ligeiro, moderado ou grave (Child-Pugh A, B ou C).

Não existiram efeitos clinicamente relevantes da associação de furoato de fluticasona/vilanterol nos efeitos sistêmicos adrenérgicos beta (frequência cardíaca ou potássio sérico) em indivíduos com compromisso hepático ligeiro ou moderado (vilanterol, 22 microgramas) ou com compromisso hepático grave (vilanterol, 12,5 microgramas) comparado com indivíduos saudáveis.

Outras populações especiais

Em indivíduos com asma, as estimativas da AUC₍₀₋₂₄₎ do furoato de fluticasona para os indivíduos do Leste da Ásia, Japoneses e do Sudeste da Ásia (12-13% dos indivíduos) foram em média de 33% a 53% superiores quando comparados com outros grupos raciais. Contudo, não existe evidência de que a elevada exposição sistêmica nesta população esteja associada com o elevado efeito na excreção urinária do cortisol em 24 horas. Em média, prevê-se que a C_{max} do vilanterol seja 220 a 287% superior e a AUC₍₀₋₂₄₎ comparável para os indivíduos com uma herança Asiática comparados com os indivíduos de outros grupos raciais. Contudo, não existem evidências de que esta C_{max} superior do vilanterol tenha resultado em efeitos clinicamente significativos na frequência cardíaca.

Gênero, peso e IMC

Não existe evidência de que o gênero, peso ou IMC (índice de massa corporal) influenciem a farmacocinética do furoato de fluticasona com base numa análise farmacocinética populacional de dados de fase III em 1213 indivíduos com asma (712 do sexo feminino).

Não existe evidência de que o gênero, peso ou IMC influenciem a farmacocinética do vilanterol com base numa análise farmacocinética populacional em 856 indivíduos com asma (500 do sexo feminino).

Não é necessário nenhum ajuste posológico com base no gênero, peso ou IMC.

5.3 Dados de segurança pré-clínica

Os efeitos farmacológicos e toxicológicos verificados com furoato de fluticasona ou vilanterol em estudos não clínicos foram aqueles tipicamente associados com os glucocorticoides ou com os agonistas beta₂. A administração de furoato de fluticasona associado com vilanterol não resultou em nenhuma toxicidade nova significativa.

Genotoxicidade e carcinogenicidade

Furoato de fluticasona

O furoato de fluticasona não foi genotóxico numa bateria padrão de estudos e não foi carcinogénico em estudos de inalação ao longo da vida em ratos ou murganhos com exposições semelhantes à dose máxima recomendada nos humanos, com base na AUC.

Trifenatato de vilanterol

Em estudos de toxicidade genéticos, o vilanterol (como alfa-fenilcinamato) e o ácido trifetilacético não foram genotóxicos indicando que o vilanterol (como trifetilato) não representa um perigo genotóxico para os humanos.

Consistente com descobertas para outros agonistas beta₂, nos estudos de inalação ao longo da vida o trifetilato de vilanterol causou efeitos proliferativos no rato fêmea e no trato reprodutivo do murganho e na hipófise do rato. Não existiu nenhum aumento na incidência do tumor em ratos e murganhos com exposições 1,2- ou 30-vezes superiores, respetivamente, à dose máxima recomendada nos humanos, com base na AUC.

Toxicidade na reprodução e no desenvolvimento

Furoato de fluticasona

Os efeitos verificados na administração por inalação do furoato de fluticasona em associação com o vilanterol em ratos, foram semelhantes aos verificados com o furoato de fluticasona isolado.

O furoato de fluticasona não foi teratogénico nos ratos e nos coelhos, mas atrasou o desenvolvimento nos ratos e causou aborto nos coelhos em doses matematicamente tóxicas. Não existiram efeitos no desenvolvimento em ratos em exposições aproximadamente 3 vezes superiores à dose máxima recomendada em humanos, com base na AUC.

Trifenatato de vilanterol

O trifetilato de vilanterol não foi teratogénico em ratos. Em estudos de inalação em coelhos, o trifetilato de vilanterol causou efeitos semelhantes aos verificados com outros agonistas beta₂ (fenda palatina, pálpebras abertas, fusão esterno-vertebral e flexão/má rotação dos membros). Quando administrado por via subcutânea, não existiram efeitos com exposições 84 vezes superiores à dose máxima recomendada nos humanos, com base na AUC.

Nem o furoato de fluticasona nem o trifetilato de vilanterol tiveram quaisquer efeitos adversos na fertilidade e no desenvolvimento pré- e pós-natal nos ratos.

6. INFORMAÇÕES FARMACÊUTICAS

6.1 Lista dos excipientes

Lactose mono-hidratada
Estearato de magnésio

6.2 Incompatibilidades

Não aplicável.

6.3 Prazo de validade

2 anos
Prazo de validade em uso após abertura da bandeja: 6 semanas.

6.4 Precauções especiais de conservação

Não conservar a temperatura superior a 25°C. Se conservado no frigorífico, permitir que o inalador regresse à temperatura ambiente pelo menos uma hora antes de ser utilizado.

Conservar na embalagem de origem para proteger da humidade.

Escrever no rótulo, no espaço disponibilizado, a data em que o inalador deve ser eliminado. A data deve ser adicionada assim que o inalador for sido removido da bandeja.

6.5 Natureza e conteúdo do recipiente

O inalador Ellipta consiste num corpo cinzento-claro, uma tampa do aplicador bucal amarela e um contador de doses, embalado numa bandeja de folha laminada contendo uma saqueta de gel de sílica dessecante. A bandeja está selada com uma cobertura de folha destacável.

O inalador é um dispositivo com vários componentes composto por polipropileno, polietileno de alta densidade, polioximetileno, politereftalato de etileno, acrilonitrilobutadieno-estireno, policarbonato e aço inoxidável.

O inalador contém duas fitas *blister* de folha de alumínio laminada que fornecem um total de 14 ou 30 doses.

Tamanho das embalagens: Inaladores de 14 ou 30 doses. Embalagens múltiplas de Inaladores de 3 x 30 doses (fornecimento para 14 ou 30 dias).

É possível que não sejam comercializadas todas as apresentações.

6.6 Precauções especiais de eliminação

Qualquer medicamento não utilizado ou resíduos devem ser eliminados de acordo com as exigências locais.

7. TITULAR DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

GlaxoSmithKline Trading Services Limited
12 Riverwalk
Citywest Business Campus
Dublin 24
Irlanda

D24 YK11

8. NÚMERO(S) DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

EU/1/13/886/004

EU/1/13/886/005

EU/1/13/886/006

9. DATA DA PRIMEIRA AUTORIZAÇÃO/RENOVAÇÃO DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

Data da primeira autorização: 13 de novembro de 2013

Data da última renovação: 26 de julho de 2018

10. DATA DA REVISÃO DO TEXTO

Está disponível informação pormenorizada sobre este medicamento no sítio da internet da Agência Europeia de Medicamentos <http://www.ema.europa.eu/>.

ANEXO II

- A. FABRICANTES RESPONSÁVEIS PELA LIBERTAÇÃO DO LOTE**
- B. CONDIÇÕES OU RESTRIÇÕES RELATIVAS AO FORNECIMENTO E UTILIZAÇÃO**
- C. OUTRAS CONDIÇÕES E REQUISITOS DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO**
- D. CONDIÇÕES OU RESTRIÇÕES RELATIVAS À UTILIZAÇÃO SEGURA E EFICAZ DO MEDICAMENTO**

A. FABRICANTES RESPONSÁVEIS PELA LIBERTAÇÃO DO LOTE

Nome e endereço dos fabricantes responsáveis pela libertação do lote

Glaxo Wellcome Production
Zone Industrielle No.2
23 Rue Lavoisier
27000 Evreux
França

B. CONDIÇÕES OU RESTRIÇÕES RELATIVAS AO FORNECIMENTO E UTILIZAÇÃO

Medicamentos sujeitos a receita médica.

C. OUTRAS CONDIÇÕES E REQUISITOS DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

- **Relatórios periódicos de segurança (RPS)**

Os requisitos para a apresentação de RPS para este medicamento estão estabelecidos na lista Europeia de datas de referência (lista EURD), tal como previsto nos termos do n.º 7 do artigo 107.º-C da Diretiva 2001/83/CE e quaisquer atualizações subsequentes publicadas no portal europeu de medicamentos.

D. CONDIÇÕES OU RESTRIÇÕES RELATIVAS À UTILIZAÇÃO SEGURA E EFICAZ DO MEDICAMENTO

- **Plano de gestão do risco (PGR)**

O Titular da autorização de introdução no mercado (TAIM) deve efetuar as atividades e as intervenções de farmacovigilância requeridas e detalhadas no PGR apresentado no Módulo 1.8.2 da autorização de introdução no mercado, e quaisquer atualizações subsequentes do PGR que sejam acordadas.

Deve ser apresentado um PGR atualizado:

- A pedido da Agência Europeia de Medicamentos;
- Sempre que o sistema de gestão do risco for modificado, especialmente como resultado da receção de nova informação que possa levar a alterações significativas no perfil benefício-risco ou como resultado de ter sido atingido um objetivo importante (farmacovigilância ou minimização do risco).

ANEXO III

ROTULAGEM E FOLHETO INFORMATIVO

A. ROTULAGEM

INDICAÇÕES A INCLUIR NO ACONDICIONAMENTO SECUNDÁRIO**CAIXA DE CARTÃO (EMBALAGENS ÚNICAS)****92/22 microgramas****1. NOME DO MEDICAMENTO**

Relvar Ellipta 92 microgramas/22 microgramas pó para inalação em recipiente unidose
furoato de fluticasona/vilanterol

2. DESCRIÇÃO DA(S) SUBSTÂNCIA(S) ATIVA(S)

Cada dose administrada contém 92 microgramas de furoato de fluticasona e 22 microgramas de vilanterol (na forma de trifenateato).

3. LISTA DOS EXCIPIENTES

Excipientes: lactose monohidratada e estearato de magnésio.
Consultar o folheto informativo para mais informações.

4. FORMA FARMACÊUTICA E CONTEÚDO

Pó para inalação em recipiente unidose.
14 doses
30 doses
1 inalador de 14 doses
1 inalador de 30 doses

5. MODO E VIA(S) DE ADMINISTRAÇÃO

UMA VEZ POR DIA
Consultar o folheto informativo antes de utilizar.
Via inalatória.
Não agite.

6. ADVERTÊNCIA ESPECIAL DE QUE O MEDICAMENTO DEVE SER MANTIDO FORA DA VISTA E DO ALCANCE DAS CRIANÇAS

Manter fora da vista e do alcance das crianças.

7. OUTRAS ADVERTÊNCIAS ESPECIAIS, SE NECESSÁRIO

Não engolir o dessecante.

8. PRAZO DE VALIDADE

EXP

Prazo de validade em uso: 6 semanas.

9. CONDIÇÕES ESPECIAIS DE CONSERVAÇÃO

Não conservar acima de 25°C.

Manter na embalagem de origem para proteger da humidade.

10. CUIDADOS ESPECIAIS QUANTO À ELIMINAÇÃO DO MEDICAMENTO NÃO UTILIZADO OU DOS RESÍDUOS PROVENIENTES DESSE MEDICAMENTO, SE APLICÁVEL**11. NOME E ENDEREÇO DO TITULAR DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO**

GlaxoSmithKline Trading Services Limited

12 Riverwalk

Citywest Business Campus

Dublin 24

Irlanda

D24 YK11

Logótipo da GlaxoSmithKline Trading Services Limited

12. NÚMERO(S) DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

EU/1/13/886/001

EU/1/13/886/002

13. NÚMERO DO LOTE

Lot

14. CLASSIFICAÇÃO QUANTO À DISPENSA AO PÚBLICO**15. INSTRUÇÕES DE UTILIZAÇÃO****16. INFORMAÇÃO EM BRAILLE**

relvar ellipta 92:22

17. IDENTIFICADOR ÚNICO – CÓDIGO DE BARRAS 2D

Código de barras 2D com identificador único incluído.

18. IDENTIFICADOR ÚNICO – DADOS PARA LEITURA HUMANA

PC
SN
NN

INDICAÇÕES A INCLUIR NO ACONDICIONAMENTO SECUNDÁRIO**RÓTULO DO PACOTE (COM BLUE BOX - EMBALAGENS MÚLTIPLAS)**

92/22 microgramas

1. NOME DO MEDICAMENTO

Relvar Ellipta 92 microgramas/22 microgramas pó para inalação em recipiente unidose
furoato de fluticasona/vilanterol

2. DESCRIÇÃO DA(S) SUBSTÂNCIA(S) ATIVA(S)

Cada dose administrada contém 92 microgramas de furoato de fluticasona e 22 microgramas de vilanterol
(na forma de trifenateato).

3. LISTA DOS EXCIPIENTES

Excipientes: lactose monohidratada e estearato de magnésio.
Consultar o folheto informativo para mais informações.

4. FORMA FARMACÊUTICA E CONTEÚDO

Pó para inalação em recipiente unidose.
Embalagens múltiplas: 90 (3 inaladores de 30) doses

5. MODO E VIA(S) DE ADMINISTRAÇÃO

UMA VEZ POR DIA
Consultar o folheto informativo antes de utilizar.
Via inalatória.
Não agite.

6. ADVERTÊNCIA ESPECIAL DE QUE O MEDICAMENTO DEVE SER MANTIDO FORA DA VISTA E DO ALCANCE DAS CRIANÇAS

Manter fora da vista e do alcance das crianças.

7. OUTRAS ADVERTÊNCIAS ESPECIAIS, SE NECESSÁRIO

Não engolir o dessecante.

8. PRAZO DE VALIDADE

EXP
Prazo de validade em uso: 6 semanas.

9. CONDIÇÕES ESPECIAIS DE CONSERVAÇÃO

Não conservar acima de 25°C.

Manter na embalagem de origem para proteger da humidade.

10. CUIDADOS ESPECIAIS QUANTO À ELIMINAÇÃO DO MEDICAMENTO NÃO UTILIZADO OU DOS RESÍDUOS PROVENIENTES DESSE MEDICAMENTO, SE APLICÁVEL**11. NOME E ENDEREÇO DO TITULAR DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO**

GlaxoSmithKline Trading Services Limited

12 Riverwalk

Citywest Business Campus

Dublin 24

Irlanda

D24 YK11

Logótipo da GlaxoSmithKline Trading Services Limited

12. NÚMERO(S) DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

EU/1/13/886/003

13. NÚMERO DO LOTE

Lot

14. CLASSIFICAÇÃO QUANTO À DISPENSA AO PÚBLICO**15. INSTRUÇÕES DE UTILIZAÇÃO****16. INFORMAÇÃO EM BRAILLE**

relvar ellipta 92:22

17. IDENTIFICADOR ÚNICO – CÓDIGO DE BARRAS 2D

Código de barras 2D com identificador único incluído.

18. IDENTIFICADOR ÚNICO – DADOS PARA LEITURA HUMANA

PC

SN

NN

INDICAÇÕES A INCLUIR NO ACONDICIONAMENTO SECUNDÁRIO**CAIXA DE CARTÃO (EMBALAGEM UNIDOSE)****184/22 microgramas****1. NOME DO MEDICAMENTO**

Relvar Ellipta 184 microgramas/22 microgramas pó para inalação em recipiente unidose
furoato de fluticasona/vilanterol

2. DESCRIÇÃO DA(S) SUBSTÂNCIA(S) ATIVA(S)

Cada dose administrada contém 184 microgramas de furoato de fluticasona e 22 microgramas de vilanterol
(na forma de trifenatato).

3. LISTA DOS EXCIPIENTES

Excipientes: lactose monohidratada e estearato de magnésio.
Consultar o folheto informativo para mais informações.

4. FORMA FARMACÊUTICA E CONTEÚDO

Pó para inalação em recipiente unidose.

14 doses

30 doses

1 inalador de 14 doses

1 inalador de 30 doses

5. MODO E VIA(S) DE ADMINISTRAÇÃO

UMA VEZ POR DIA

Consultar o folheto informativo antes de utilizar.

Via inalatória.

Não agite.

6. ADVERTÊNCIA ESPECIAL DE QUE O MEDICAMENTO DEVE SER MANTIDO FORA DA VISTA E DO ALCANCE DAS CRIANÇAS

Manter fora da vista e do alcance das crianças.

7. OUTRAS ADVERTÊNCIAS ESPECIAIS, SE NECESSÁRIO

Não engolir o dessecante.

8. PRAZO DE VALIDADE

EXP

Prazo de validade em uso: 6 semanas.

9. CONDIÇÕES ESPECIAIS DE CONSERVAÇÃO

Não conservar acima de 25°C.

Manter na embalagem de origem para proteger da humidade.

10. CUIDADOS ESPECIAIS QUANTO À ELIMINAÇÃO DO MEDICAMENTO NÃO UTILIZADO OU DOS RESÍDUOS PROVENIENTES DESSE MEDICAMENTO, SE APLICÁVEL**11. NOME E ENDEREÇO DO TITULAR DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO**

GlaxoSmithKline Trading Services Limited

12 Riverwalk

Citywest Business Campus

Dublin 24

Irlanda

D24 YK11

Logótipo da GlaxoSmithKline Trading Services Limited

12. NÚMERO(S) DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

EU/1/13/886/004

EU/1/13/886/005

13. NÚMERO DO LOTE

Lot

14. CLASSIFICAÇÃO QUANTO À DISPENSA AO PÚBLICO**15. INSTRUÇÕES DE UTILIZAÇÃO****16. INFORMAÇÃO EM BRAILLE**

relvar ellipta 184:22

17. IDENTIFICADOR ÚNICO – CÓDIGO DE BARRAS 2D

Código de barras 2D com identificador único incluído.

18. IDENTIFICADOR ÚNICO – DADOS PARA LEITURA HUMANA
--

PC
SN
NN

INDICAÇÕES A INCLUIR NO ACONDICIONAMENTO SECUNDÁRIO**RÓTULO DO PACOTE (COM BLUE BOX - EMBALAGENS MÚLTIPLAS)**

184/22 microgramas

1. NOME DO MEDICAMENTO

Relvar Ellipta 184 microgramas/22 microgramas pó para inalação em recipiente unidose furoato de fluticasona/vilanterol

2. DESCRIÇÃO DA(S) SUBSTÂNCIA(S) ATIVA(S)

Cada dose administrada contém 184 microgramas de furoato de fluticasona e 22 microgramas de vilanterol (na forma de trifenatato).

3. LISTA DOS EXCIPIENTES

Excipientes: lactose monohidratada e estearato de magnésio.
Consultar o folheto informativo para mais informações.

4. FORMA FARMACÊUTICA E CONTEÚDO

Pó para inalação em recipiente unidose.
Embalagens múltiplas: 90 (3 inaladores de 30) doses

5. MODO E VIA(S) DE ADMINISTRAÇÃO

UMA VEZ POR DIA
Consultar o folheto informativo antes de utilizar.
Via inalatória.
Não agite.

6. ADVERTÊNCIA ESPECIAL DE QUE O MEDICAMENTO DEVE SER MANTIDO FORA DA VISTA E DO ALCANCE DAS CRIANÇAS

Manter fora da vista e do alcance das crianças.

7. OUTRAS ADVERTÊNCIAS ESPECIAIS, SE NECESSÁRIO

Não engolir o dessecante.

8. PRAZO DE VALIDADE

EXP
Prazo de validade em uso: 6 semanas.

9. CONDIÇÕES ESPECIAIS DE CONSERVAÇÃO

Não conservar acima de 25°C.

Manter na embalagem de origem para proteger da humidade.

10. CUIDADOS ESPECIAIS QUANTO À ELIMINAÇÃO DO MEDICAMENTO NÃO UTILIZADO OU DOS RESÍDUOS PROVENIENTES DESSE MEDICAMENTO, SE APLICÁVEL**11. NOME E ENDEREÇO DO TITULAR DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO**

GlaxoSmithKline Trading Services Limited

12 Riverwalk

Citywest Business Campus

Dublin 24

Irlanda

D24 YK11

Logótipo da GlaxoSmithKline Trading Services Limited

12. NÚMERO(S) DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

EU/1/13/886/006

13. NÚMERO DO LOTE

Lot

14. CLASSIFICAÇÃO QUANTO À DISPENSA AO PÚBLICO**15. INSTRUÇÕES DE UTILIZAÇÃO****16. INFORMAÇÃO EM BRAILLE**

relvar ellipta 184:22

17. IDENTIFICADOR ÚNICO – CÓDIGO DE BARRAS 2D

Código de barras 2D com identificador único incluído.

18. IDENTIFICADOR ÚNICO – DADOS PARA LEITURA HUMANA

PC

SN

NN

INDICAÇÕES A INCLUIR NO ACONDICIONAMENTO SECUNDÁRIO**CAIXA DE CARTÃO INTERMÉDIA (SEM BLUE BOX – APENAS PARA A EMBALAGEM MÚLTIPLA)**

92/22 microgramas

1. NOME DO MEDICAMENTO

Relvar Ellipta 92 microgramas/22 microgramas pó para inalação em recipiente unidose

furoato de fluticasona/vilanterol

2. DESCRIÇÃO DA(S) SUBSTÂNCIA(S) ATIVA(S)

Cada dose administrada contém 92 microgramas de furoato de fluticasona e 22 microgramas de vilanterol (na forma de trifenateato).

3. LISTA DOS EXCIPIENTES

Excipientes: lactose monohidratada e estearato de magnésio.

Consultar o folheto informativo para mais informações.

4. FORMA FARMACÊUTICA E CONTEÚDO

Pó para inalação em recipiente unidose

30 doses

1 inalador de 30 doses

Componente de uma embalagem múltipla, não pode ser vendido separadamente.

5. MODO E VIA(S) DE ADMINISTRAÇÃO

UMA VEZ POR DIA

Consultar o folheto informativo antes de utilizar.

Via inalatória.

Não agite.

6. ADVERTÊNCIA ESPECIAL DE QUE O MEDICAMENTO DEVE SER MANTIDO FORA DA VISTA E DO ALCANCE DAS CRIANÇAS

Manter fora da vista e do alcance das crianças.

7. OUTRAS ADVERTÊNCIAS ESPECIAIS, SE NECESSÁRIO

Não engolir o dessecante.

8. PRAZO DE VALIDADE

EXP

Prazo de validade em uso: 6 semanas.

9. CONDIÇÕES ESPECIAIS DE CONSERVAÇÃO

Não conservar acima de 25°C.

Manter na embalagem de origem para proteger da humidade.

10. CUIDADOS ESPECIAIS QUANTO À ELIMINAÇÃO DO MEDICAMENTO NÃO UTILIZADO OU DOS RESÍDUOS PROVENIENTES DESSE MEDICAMENTO, SE APLICÁVEL**11. NOME E ENDEREÇO DO TITULAR DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO**

GlaxoSmithKline Trading Services Limited

12 Riverwalk

Citywest Business Campus

Dublin 24

Irlanda

D24 YK11

Logótipo da GlaxoSmithKline Trading Services Limited

12. NÚMERO(S) DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

EU/1/13/886/003

13. NÚMERO DO LOTE

Lot

14. CLASSIFICAÇÃO QUANTO À DISPENSA AO PÚBLICO**15. INSTRUÇÕES DE UTILIZAÇÃO****16. INFORMAÇÃO EM BRAILLE**

relvar ellipta 92:22

17. IDENTIFICADOR ÚNICO – CÓDIGO DE BARRAS 2D**18. IDENTIFICADOR ÚNICO – DADOS PARA LEITURA HUMANA**

INDICAÇÕES A INCLUIR NO ACONDICIONAMENTO SECUNDÁRIO**CAIXA DE CARTÃO INTERMÉDIA (SEM BLUE BOX – APENAS PARA A EMBALAGEM MÚLTIPLA)**

184/22 microgramas

1. NOME DO MEDICAMENTO

Relvar Ellipta 184 microgramas/22 microgramas pó para inalação em recipiente unidose
furoato de fluticasona/vilanterol

2. DESCRIÇÃO DA(S) SUBSTÂNCIA(S) ATIVA(S)

Cada dose administrada contém 184 microgramas de furoato de fluticasona e 22 microgramas de vilanterol (na forma de trifenatato).

3. LISTA DOS EXCIPIENTES

Excipientes: lactose monohidratada e estearato de magnésio.
Consultar o folheto informativo para mais informações.

4. FORMA FARMACÊUTICA E CONTEÚDO

Pó para inalação em recipiente unidose

30 doses

1 inalador de 30 doses

Componente de uma embalagem múltipla, não pode ser vendido separadamente.

5. MODO E VIA(S) DE ADMINISTRAÇÃO

UMA VEZ POR DIA

Consultar o folheto informativo antes de utilizar.

Via inalatória.

Não agite.

6. ADVERTÊNCIA ESPECIAL DE QUE O MEDICAMENTO DEVE SER MANTIDO FORA DA VISTA E DO ALCANCE DAS CRIANÇAS

Manter fora da vista e do alcance das crianças.

7. OUTRAS ADVERTÊNCIAS ESPECIAIS, SE NECESSÁRIO

Não engolir o dessecante.

8. PRAZO DE VALIDADE

EXP

Prazo de validade em uso: 6 semanas.

9. CONDIÇÕES ESPECIAIS DE CONSERVAÇÃO

Não conservar acima de 25°C.

Manter na embalagem de origem para proteger da humidade.

10. CUIDADOS ESPECIAIS QUANTO À ELIMINAÇÃO DO MEDICAMENTO NÃO UTILIZADO OU DOS RESÍDUOS PROVENIENTES DESSE MEDICAMENTO, SE APLICÁVEL

11. NOME E ENDEREÇO DO TITULAR DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

GlaxoSmithKline Trading Services Limited

12 Riverwalk

Citywest Business Campus

Dublin 24

Irlanda

D24 YK11

Logótipo da GlaxoSmithKline Trading Services Limited

12. NÚMERO(S) DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

EU/1/13/886/006

13. NÚMERO DO LOTE

Lot

14. CLASSIFICAÇÃO QUANTO À DISPENSA AO PÚBLICO

15. INSTRUÇÕES DE UTILIZAÇÃO

16. INFORMAÇÃO EM BRAILLE

relvar ellipta 184:22

17. IDENTIFICADOR ÚNICO – CÓDIGO DE BARRAS 2D

18. IDENTIFICADOR ÚNICO – DADOS PARA LEITURA HUMANA

**INDICAÇÕES MÍNIMAS A INCLUIR NAS EMBALAGENS “BLISTER” OU FITAS
CONTENTORAS**

RÓTULO DA BANDEJA

92/22 microgramas

1. NOME DO MEDICAMENTO

Relvar Ellipta 92 /22 mcg pó para inalação

furoato de fluticasona/vilanterol

2. NOME DO TITULAR DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

Logótipo GSK

GlaxoSmithKline Trading Services Limited

3. PRAZO DE VALIDADE

EXP

4. NÚMERO DO LOTE

Lot

5. OUTRAS

Não abra até que esteja pronto para inalar.

Prazo de validade em uso: 6 semanas.

14 doses

30 doses

**INDICAÇÕES MÍNIMAS A INCLUIR NAS EMBALAGENS “BLISTER” OU FITAS
CONTENTORAS**

RÓTULO DA BANDEJA

184/22 microgramas

1. NOME DO MEDICAMENTO

Relvar Ellipta 184 /22 mcg pó para inalação

furoato de fluticasona/vilanterol

2. NOME DO TITULAR DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

Logótipo GSK

GlaxoSmithKline Trading Services Limited

3. PRAZO DE VALIDADE

EXP

4. NÚMERO DO LOTE

Lot

5. OUTRAS

Não abra até que esteja pronto para inalar.

Prazo de validade em uso: 6 semanas.

14 doses

30 doses

INDICAÇÕES MÍNIMAS A INCLUIR EM PEQUENAS UNIDADES DE ACONDICIONAMENTO PRIMÁRIO

RÓTULO DO INALADOR

92/22 microgramas

1. NOME DO MEDICAMENTO E VIA(S) DE ADMINISTRAÇÃO

Relvar Ellipta 92 /22 mcg pó para inalação
furoato de fluticasona/vilanterol
Via inalatória

2. MODO DE ADMINISTRAÇÃO

3. PRAZO DE VALIDADE

EXP
Prazo de validade em uso: 6 semanas
Eliminar em:

4. NÚMERO DO LOTE

Lot

5. CONTEÚDO EM PESO, VOLUME OU UNIDADE

14 doses
30 doses

6. OUTRO

INDICAÇÕES MÍNIMAS A INCLUIR EM PEQUENAS UNIDADES DE ACONDICIONAMENTO PRIMÁRIO

RÓTULO DO INALADOR

184/22 microgramas

1. NOME DO MEDICAMENTO E VIA(S) DE ADMINISTRAÇÃO

Relvar Ellipta 184 /22 mcg pó para inalação
furoato de fluticasona/vilanterol
Via inalatória

2. MODO DE ADMINISTRAÇÃO

3. PRAZO DE VALIDADE

EXP
Prazo de validade em uso: 6 semanas
Eliminar em:

4. NÚMERO DO LOTE

Lot

5. CONTEÚDO EM PESO, VOLUME OU UNIDADE

14 doses
30 doses

6. OUTRO

B. FOLHETO INFORMATIVO

Folheto informativo: Informação para o doente

Relvar Ellipta 92 microgramas/22 microgramas pó para inalação em recipiente unidose
Relvar Ellipta 184 microgramas/22 microgramas pó para inalação em recipiente unidose

furoato de fluticasona/vilanterol

Leia com atenção todo este folheto antes de começar a utilizar este medicamento, pois contém informação importante para si.

- Conserve este folheto. Pode ter necessidade de o ler novamente.
- Caso ainda tenha dúvidas, fale com o seu médico, farmacêutico ou enfermeiro.
- Este medicamento foi receitado apenas para si. Não deve dá-lo a outros. O medicamento pode ser-lhes prejudicial mesmo que apresentem os mesmos sinais de doença.
- Se tiver quaisquer efeitos indesejáveis, incluindo possíveis efeitos indesejáveis não indicados neste folheto, fale com o seu médico, farmacêutico ou enfermeiro. Ver secção 4.

O que contém este folheto:

1. O que é Relvar Ellipta e para que é utilizado
 2. O que precisa de saber antes de utilizar Relvar Ellipta
 3. Como utilizar Relvar Ellipta
 4. Efeitos indesejáveis possíveis
 5. Como conservar Relvar Ellipta
 6. Conteúdo da embalagem e outras informações
- Instruções de utilização passo a passo

1. O que é Relvar Ellipta e para que é utilizado

Relvar Ellipta contém duas substâncias ativas: furoato de fluticasona e vilanterol. Estão disponíveis duas dosagens diferentes de Relvar Ellipta: 92 microgramas de furoato de fluticasona/22 microgramas de vilanterol e 184 microgramas de furoato de fluticasona/22 microgramas de vilanterol.

A dosagem de 92/22 microgramas é utilizada para o tratamento regular da doença pulmonar obstrutiva crónica (**DPOC**) em adultos e da **asma** em adultos e adolescentes com 12 anos de idade ou mais.

A dosagem de 184/22 microgramas é utilizada para tratar a **asma** em adultos e adolescentes com 12 anos de idade ou mais. A dosagem de 184/22 microgramas não está aprovada para o tratamento da DPOC.

Relvar Ellipta deve ser utilizado todos os dias e não apenas quando tem problemas respiratórios ou outros sintomas de DPOC e asma. Não deve ser utilizado para aliviar um ataque repentino de falta de ar ou pieira. Se tiver um ataque deste género deve utilizar um inalador de ação rápida (como o salbutamol). Contacte o seu médico se não tiver um inalador de ação rápida.

O furoato de fluticasona pertence a um grupo de medicamentos chamados corticosteroides, muitas vezes simplesmente chamados esteroides. Os corticosteroides reduzem a inflamação. Estes reduzem o inchaço e a irritação nas pequenas passagens de ar nos pulmões e assim aliviam gradualmente os problemas respiratórios. Os corticosteroides também ajudam a prevenir ataques de asma e o agravamento da DPOC.

O vilanterol pertence a um grupo de medicamentos conhecidos como broncodilatadores de ação prolongada. Relaxa os músculos das pequenas passagens de ar nos pulmões. Ajuda a abrir as vias respiratórias e facilita a entrada e saída de ar nos pulmões. Quando é tomado regularmente, ajuda as pequenas passagens de ar a permanecerem abertas.

Quando toma regularmente estas duas substâncias ativas juntas, elas ajudarão a controlar as suas dificuldades em respirar mais do que qualquer um dos medicamentos sozinho.

A **asma** é uma doença pulmonar grave, de longo termo em que os músculos ao redor das vias respiratórias mais pequenas se tornam mais apertados (*broncoconstrição*) e inchados e irritados (*inflamação*). Os sintomas vêm e vão e incluem falta de ar, pieira, aperto no peito e tosse. Demonstrou-se que Relvar Ellipta reduz as crises e os sintomas da asma.

A **doença pulmonar obstrutiva crónica (DPOC)** é uma doença pulmonar grave, de longo termo em que as vias respiratórias se tornam inflamadas e espessadas. Os sintomas incluem falta de ar, tosse, mal-estar torácico e tossir muco. Demonstrou-se que Relvar Ellipta reduz as crises dos sintomas de DPOC.

2. O que precisa de saber antes de utilizar Relvar Ellipta

Não utilize Relvar Ellipta

- se tem **alergia** ao furoato de fluticasona, ao vilanterol ou a qualquer outro componente deste medicamento (indicados na secção 6).
- se pensa que o descrito acima se aplica a si, **não utilize Relvar Ellipta** até que tenha confirmado com o seu médico.

Advertências e precauções

Fale com o seu médico antes de utilizar Relvar Ellipta:

- se tem **doença do fígado**, uma vez que é mais provável que tenha efeitos indesejáveis. Se tiver doença do fígado moderada ou grave, o seu médico irá limitar a sua dose à dosagem mais baixa de Relvar Ellipta (92/22 microgramas uma vez por dia).
- se tem **problemas cardíacos** ou **pressão arterial alta**.
- se tem tuberculose (TB) do pulmão, ou quaisquer outras infeções não tratadas ou latentes.
- se alguma vez lhe foi dito que tinha diabetes ou açúcar elevado no sangue.
- se tem **problemas da glândula tiroide**.
- se tem **potássio baixo** no seu sangue.
- se apresentar visão turva ou outras perturbações visuais.

Verifique com o seu médico antes de utilizar este medicamento se pensa que alguma destas situações se aplica a si.

Enquanto estiver a utilizar Relvar Ellipta

Dificuldades respiratórias imediatas

Se sentir aperto no peito, tosse, pieira ou falta de ar imediatamente após utilizar Relvar Ellipta: **pare de o utilizar e procure ajuda médica imediatamente**, pois pode sofrer de uma doença grave denominada broncoespasmo paradoxal

- Contacte o seu médico se apresentar visão turva ou outras perturbações visuais.
- Contacte o seu médico se apresentar aumento da sede, urinar frequentemente ou cansaço inexplicável (sinais de açúcar elevado no sangue).

Infeção pulmonar

Se está a utilizar este medicamento para a DPOC pode estar em risco aumentado de desenvolver uma infeção pulmonar conhecida como pneumonia. Ver secção 4 para informações sobre os sintomas a que deve estar atento enquanto está a utilizar este medicamento. Informe o seu médico o mais rapidamente possível se desenvolver algum destes sintomas.

Crianças e adolescentes

Não dê este medicamento a crianças com menos de 12 anos de idade para o tratamento da asma ou a crianças e adolescentes de qualquer idade para o tratamento da DPOC.

Outros medicamentos e Relvar Ellipta

Informe o seu médico ou farmacêutico se estiver a tomar, tiver tomado recentemente, ou se vier a tomar outros medicamentos. Se não tem a certeza do conteúdo do seu medicamento, fale com o seu médico ou farmacêutico.

Alguns medicamentos podem afetar a maneira como este medicamento funciona ou podem aumentar a probabilidade de ocorrência de efeitos indesejáveis. Estes incluem:

- Medicamentos chamados bloqueadores beta, como o metoprolol, utilizado para tratar **pressão arterial alta** ou **um problema cardíaco**.
- cetoconazol, para tratar **infecções fúngicas**.
- ritonavir ou cobicistato, para tratar **infecções pelo VIH**.
- agonistas beta₂ adrenérgicos de ação prolongada, como o salmeterol.

Informe o seu médico ou farmacêutico se estiver a tomar algum destes medicamentos. O seu médico poderá querer monitorizá-lo cuidadosamente se estiver a tomar algum destes medicamentos, uma vez que estes podem aumentar os efeitos indesejáveis de Relvar Ellipta.

Gravidez e amamentação

Se está grávida ou a amamentar, se pensa estar grávida ou planeia engravidar, consulte o seu médico antes de tomar este medicamento. Não utilize este medicamento se estiver grávida a não ser que o seu médico lhe diga que pode.

Desconhece-se se os componentes deste medicamento podem passar para o leite materno. **Se está a amamentar, deve confirmar com o seu médico** antes de utilizar Relvar Ellipta. Não utilize este medicamento se estiver a amamentar a não ser que o seu médico lhe diga que pode.

Condução de veículos e utilização de máquinas

É pouco provável que este medicamento afete a sua capacidade de conduzir ou utilizar máquinas.

Relvar Ellipta contém lactose

Se foi informado pelo seu médico que tem intolerância a alguns açúcares contacte-o antes de utilizar este medicamento.

3. Como utilizar Relvar Ellipta

Utilize este medicamento exatamente como indicado pelo seu médico. Fale com o seu médico ou farmacêutico se tiver dúvidas.

Asma

A dose recomendada para tratar a asma é uma inalação (92 microgramas de furoato de fluticasona e 22 microgramas de vilanterol) uma vez por dia à mesma hora todos os dias.

Se tem asma grave, o seu médico pode decidir que necessita de utilizar uma inalação do inalador com a dosagem mais forte (184 microgramas de furoato de fluticasona e 22 microgramas de vilanterol). Esta dose também é utilizada uma vez por dia à mesma hora todos os dias.

DPOC

A dose recomendada para tratar a DPOC é uma inalação (92 microgramas de furoato de fluticasona e 22 microgramas de vilanterol) uma vez por dia à mesma hora todos os dias.

A dosagem mais elevada de Relvar Ellipta (184 microgramas de furoato de fluticasona e 22 microgramas de vilanterol) não é aconselhável para o tratamento da DPOC.

Relvar Ellipta destina-se a administração por via inalatória oral.

Utilize Relvar Ellipta à mesma hora todos os dias uma vez que este é eficaz durante 24 horas

É muito importante que utilize este medicamento todos os dias, conforme a indicação do seu médico. Isto irá ajudar a que não tenha sintomas durante o dia e a noite.

Relvar Ellipta não deve ser utilizado para aliviar um ataque repentino de falta de ar ou pieira. Se tiver um ataque deste género deve utilizar um inalador de ação rápida (como o salbutamol).

Se sentir que está a ficar com falta de ar ou com pieira mais frequentemente do que o normal, ou se está a utilizar o seu inalador de ação rápida mais vezes do que o normal, consulte o seu médico.

Como utilizar Relvar Ellipta

Veja as ‘Instruções de utilização passo a passo’ após a secção 6 deste folheto para informações completas.

Relvar Ellipta destina-se a administração por via inalatória oral. Não necessita de preparar Relvar Ellipta de nenhuma forma especial, nem mesmo na primeira vez que o utiliza.

Se os seus sintomas não melhorarem

Se os seus sintomas (falta de ar, pieira, tosse) não melhorarem ou piorarem, ou se está a utilizar o seu inalador de ação rápida mais vezes:

fale com o seu médico assim que possível.

Se utilizar mais Relvar Ellipta do que deveria

Se acidentalmente utilizar mais Relvar Ellipta do que o seu médico lhe receitou, fale com o seu médico ou farmacêutico. Se possível, mostre-lhes o inalador, a embalagem ou este folheto. Pode verificar que o seu coração está a bater mais rápido que o habitual, sentir-se trémulo ou ter dores de cabeça.

Se utilizou mais do que o receitado durante um longo período, é especialmente importante que consulte o seu médico ou farmacêutico para aconselhamento. Isto deve-se ao facto de doses elevadas de Relvar Ellipta poderem reduzir a quantidade de hormonas esteroides produzidas naturalmente pelo seu corpo.

Caso se tenha esquecido de utilizar Relvar Ellipta

Não inale uma dose a dobrar para compensar uma dose que se esqueceu de inalar. Tome a dose seguinte à hora normal.

Se se sentir com pieira ou com falta de ar, ou se desenvolver quaisquer outros sintomas de um ataque de asma, **utilize o seu inalador de ação rápida** (por ex. salbutamol) e de seguida procure aconselhamento médico.

Não pare de utilizar Relvar Ellipta sem aconselhamento

Use este medicamento durante o período recomendado pelo seu médico. Apenas será efetivo enquanto o estiver a utilizar. Não pare a não ser que o seu médico o aconselhe a fazê-lo, mesmo que se sinta melhor.

Caso ainda tenha dúvidas sobre a utilização deste medicamento, fale com o seu médico, farmacêutico ou enfermeiro.

4. Efeitos indesejáveis possíveis

Como todos os medicamentos, este medicamento pode causar efeitos indesejáveis, embora estes não se manifestem em todas as pessoas.

Reações alérgicas

As reações alérgicas são raras (podem afetar até 1 em 1.000 pessoas).

Se tiver qualquer um dos sintomas seguintes após tomar Relvar Ellipta **pare de tomar este medicamento e informe o seu médico imediatamente.**

- erupção da pele (*urticária*) ou vermelhidão
- inchaço, por vezes da face ou da boca (*angioedema*)
- ficar muito ofegante, com tosse ou ter dificuldade em respirar
- sentir-se repentinamente fraco ou atordoado (o que pode levar a colapso ou perda de consciência).

Dificuldades respiratórias imediatas

Dificuldades respiratórias imediatas após a utilização de Relvar Ellipta são raras.

Se a sua respiração ou pieira piorarem imediatamente após utilizar este medicamento, **pare de o utilizar e procure ajuda médica** imediatamente.

Pneumonia (infecção no pulmão) (efeito indesejável frequente, pode afetar até 1 em 10 pessoas)

Informe o seu médico se tem qualquer um dos seguintes sintomas enquanto está a tomar Relvar Ellipta – podem ser sintomas de uma infecção pulmonar:

- febre ou arrepios
- produção aumentada de expetoração, alteração na cor da expetoração
- aumento da tosse ou aumento das dificuldades respiratórias.

Outros efeitos indesejáveis:

Efeitos indesejáveis muito frequentes

Estes podem afetar **mais de 1 em 10** pessoas:

- dores de cabeça
- constipação.

Efeitos indesejáveis frequentes

Estes podem afetar **até 1 em 10** pessoas:

- feridas e manchas na boca ou na garganta causadas por uma infecção fúngica (*candidíase*). Enxaguar a sua boca com água imediatamente após a utilização de Relvar Ellipta pode ajudar a parar o desenvolvimento deste efeito indesejável.
- inflamação dos pulmões (*bronquite*)
- infecção dos seios nasais ou da garganta
- gripe
- dor e irritação na parte de trás da boca e na garganta
- inflamação dos seios nasais
- nariz com comichão, com corrimento ou congestionado
- tosse
- perturbações da voz
- enfraquecimento dos ossos, levando a fraturas
- dor de estômago
- dor nas costas
- temperatura alta (*febre*)
- dor nas articulações
- espasmos musculares.

Efeitos indesejáveis pouco frequentes

Estes podem afetar **até 1 em 100** pessoas:

- pulsação irregular
- visão turva
- aumento de açúcar no sangue (*hiperglicemia*).

Efeitos indesejáveis raros

Estes podem afetar **até 1 em 1.000** pessoas:

- coração a bater mais rápido (*taquicardia*)
- consciência do batimento cardíaco (*palpitações*)
- tremor
- ansiedade.

Comunicação de efeitos indesejáveis

Se tiver quaisquer efeitos indesejáveis, incluindo possíveis efeitos indesejáveis não indicados neste folheto, fale com o seu médico ou farmacêutico. Também poderá comunicar efeitos indesejáveis diretamente através do sistema nacional de notificação mencionado no [Apêndice V](#). Ao comunicar efeitos indesejáveis, estará a ajudar a fornecer mais informações sobre a segurança deste medicamento.

5. Como conservar Relvar Ellipta

Manter este medicamento fora da vista e do alcance das crianças.

Não utilize este medicamento após o prazo de validade indicada na caixa de cartão, bandeja e no inalador, após EXP. O prazo de validade corresponde ao último dia do mês indicado.

Manter o inalador dentro da bandeja selada para proteger da humidade e só remover imediatamente antes da primeira utilização. Assim que a bandeja for aberta, o inalador pode ser usado até 6 semanas, a partir da data de abertura da bandeja. Escreva no rótulo, no espaço disponibilizado, a data em que o inalador deve ser eliminado. A data deve ser adicionada assim que o inalador tenha sido removido da bandeja.

Não conservar acima de 25°C.

Se conservado no frigorífico, **permitir que o inalador regresse à temperatura ambiente pelo menos uma hora** antes de utilizar.

Não deite fora quaisquer medicamentos na canalização ou no lixo doméstico. Pergunte ao seu farmacêutico como deitar fora os medicamentos que já não utiliza. Estas medidas ajudarão a proteger o ambiente.

6. Conteúdo da embalagem e outras informações

Qual a composição de Relvar Ellipta

- As substâncias ativas são o furoato de fluticasona e o vilanterol.
- Para a dosagem de 92/22 mcg: cada inalação disponibiliza uma dose administrada (a dose libertada pelo aplicador bucal) de 92 microgramas de furoato de fluticasona e 22 microgramas de vilanterol (como trifenatato).
- Para a dosagem de 184/22 mcg: cada inalação disponibiliza uma dose administrada (a dose libertada pelo aplicador bucal) de 184 microgramas de furoato de fluticasona e 22 microgramas de vilanterol (como trifenatato).
- Os outros componentes são lactose mono-hidratada (Ver secção 2 em “Relvar Ellipta contém lactose”) e estearato de magnésio.

Qual o aspeto de Relvar Ellipta e conteúdo da embalagem

Relvar Ellipta é um pó para inalação em recipiente unidose.

O inalador Ellipta consiste num inalador cinzento-claro com a tampa do aplicador bucal amarela e um contador de doses. Está embalado numa bandeja de folha laminada com uma folha destacável. A bandeja contém uma saqueta de dessecante para reduzir a humidade na embalagem. Uma vez aberta a folha da bandeja, deite o dessecante fora – não o coma nem o inale. O inalador não necessita de ser conservado na bandeja de folha laminada uma vez aberto.

Relvar Ellipta está disponível em embalagens individuais contendo 1 inalador de 14 ou 30 doses (fornecimento para 14 ou 30 dias) e em embalagens múltiplas contendo 90 (3 inaladores de 30) doses (fornecimento para 90 dias). Nem todas as apresentações podem estar comercializadas.

Titular da Autorização de Introdução no Mercado e Fabricante

Titular da Autorização de Introdução no Mercado:

GlaxoSmithKline Trading Services Limited
12 Riverwalk
Citywest Business Campus
Dublin 24
Irlanda
D24 YK11

Fabricante:

Glaxo Wellcome Production
Zone Industrielle No.2
23 Rue Lavoisier
27000 Evreux
França

Para quaisquer informações sobre este medicamento, queira contactar o representante local do Titular da Autorização de Introdução no Mercado:

België/Belgique/Belgien

GlaxoSmithKline Pharmaceuticals s.a./n.v.
Tél/Tel: + 32 (0) 10 85 52 00

Lietuva

UAB “BERLIN-CHEMIE MENARINI BALTIC”
Tel: +370 52 691 947
lt@berlin-chemie.com

България

“Берлин-Хеми/А. Менарини България” ЕООД
Тел.: +359 2 454 0950
bcsotia@berlin-chemie.com

Luxembourg/Luxemburg

GlaxoSmithKline Pharmaceuticals s.a./n.v.
Belgique/Belgien
Tél/Tel: + 32 (0) 10 85 52 00

Česká republika

GlaxoSmithKline s.r.o.
Tel: + 420 222 001 111
cz.info@gsk.com

Magyarország

Berlin-Chemie/A. Menarini Kft.
Tel.: +36 23501301
bc-hu@berlin-chemie.com

Danmark

GlaxoSmithKline Pharma A/S
Tlf.: + 45 36 35 91 00
dk-info@gsk.com

Malta

GlaxoSmithKline Trading Services Limited
Tel: +356 80065004

Deutschland

BERLIN-CHEMIE AG
Tel: +49 (0) 30 67070

Eesti

OÜ Berlin-Chemie Menarini Eesti
Tel: +372 667 5001
ee@berlin-chemie.com

Ελλάδα

Menarini Hellas A.E.
Τηλ: +30 210 83161 11-13

España

GlaxoSmithKline, S.A.
Tel: + 34 900 202 700
es-ci@gsk.com

France

Laboratoire GlaxoSmithKline
Tél.: + 33 (0)1 39 17 84 44
diam@gsk.com

Hrvatska

Berlin-Chemie Menarini Hrvatska d.o.o.
Tel: +385 1 4821 361
office-croatia@berlin-chemie.com

Ireland

GlaxoSmithKline Trading Services Limited
Tel: + 353 (0)1 4955000

Ísland

Vistor hf.
Sími: + 354 535 7000

Italia

GlaxoSmithKline S.p.A.
Tel: + 39 (0)45 7741111

Κύπρος

GlaxoSmithKline Trading Services Limited
Τηλ: +357 80070017

Latvija

SIA Berlin-Chemie/Menarini Baltic
Tel: +371 67103210
lv@berlin-chemie.com

Nederland

GlaxoSmithKline BV
Tel: + 31 (0) 33 2081100

Norge

GlaxoSmithKline AS
Tlf: + 47 22 70 20 00

Österreich

GlaxoSmithKline Pharma GmbH
Tel: + 43 (0)1 97075 0
at.info@gsk.com

Polska

GSK Services Sp. z o.o.
Tel.: + 48 (0)22 576 9000

Portugal

GlaxoSmithKline – Produtos Farmacêuticos, Lda.
Tel: + 351 21 412 95 00
FI.PT@gsk.com

România

GlaxoSmithKline Trading Services Limited
Tel: +40 800672524

Slovenija

Berlin-Chemie / A. Menarini Distribution
Ljubljana d.o.o.
Tel: +386 (0)1 300 2160
slovenia@berlin-chemie.com

Slovenská republika

Berlin-Chemie / A. Menarini Distribution
Slovakia s.r.o.
Tel: +421 2 544 30 730
slovakia@berlin-chemie.com

Suomi/Finland

GlaxoSmithKline Oy
Puh/Tel: + 358 (0)10 30 30 30

Sverige

GlaxoSmithKline AB
Tel: + 46 (0)8 638 93 00
info.produkt@gsk.com

Este folheto foi revisto pela última vez em <{MM/AAAA}>

Outras fontes de informação

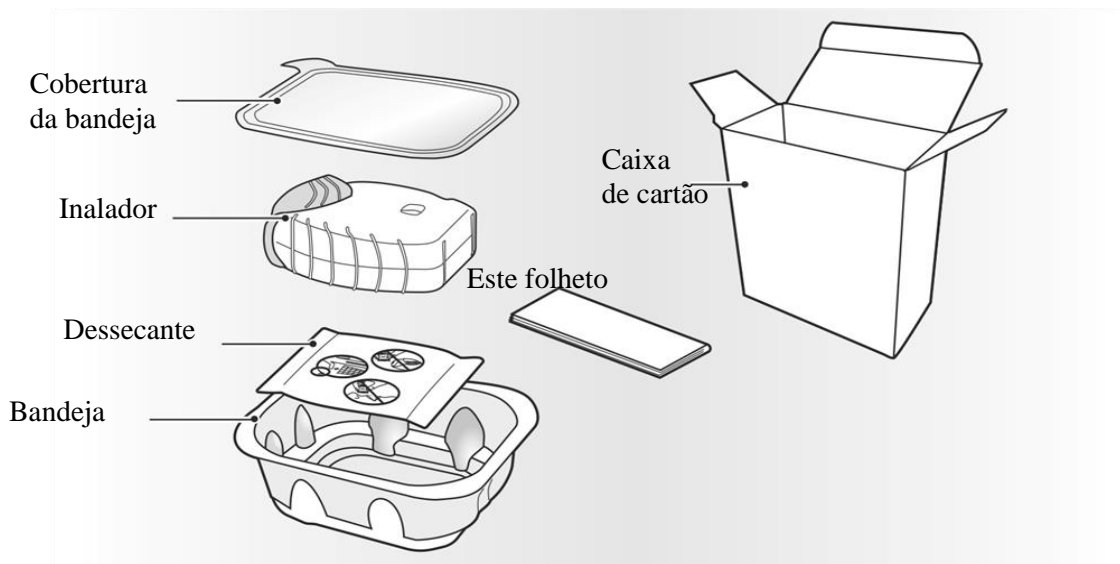
Está disponível informação pormenorizada sobre este medicamento no sítio da internet da Agência Europeia de Medicamentos: <http://www.ema.europa.eu/>.

Instruções de utilização passo a passo

O que é o inalador Ellipta?

A primeira vez que utiliza Relvar Ellipta não necessita de verificar se este está a funcionar corretamente, e não necessita de o preparar de qualquer forma especial. Siga apenas estas instruções passo a passo.

A embalagem do seu inalador Relvar Ellipta contém



O inalador está embalado numa bandeja. **Não abra a bandeja até que esteja pronto para começar a utilizar o seu medicamento.** Quando estiver pronto para utilizar o seu inalador, retire a cobertura para abrir a bandeja. A bandeja contém uma saqueta de **dessecante** para reduzir a humidade. Deite esta saqueta dessecante fora – **não** a abra, coma nem a inale.



Quando retirar o inalador da sua bandeja, este estará na posição ‘fechado’. **Não abra o inalador até que esteja pronto para inalar a dose de medicamento.** Quando a bandeja for aberta, escreva a data “Eliminar em” no rótulo do inalador no espaço disponibilizado. A data “Eliminar em” é de 6 semanas a partir da data em que abriu a bandeja. **Após esta data o inalador não deve ser mais utilizado.** A bandeja pode ser eliminada após a primeira abertura.

Se conservado no frigorífico, deve permitir-se que o inalador regresse à temperatura ambiente pelo menos uma hora antes de o utilizar.

As instruções passo a passo apresentadas abaixo para o inalador Ellipta de 30 doses (quantidade para 30 dias) também se aplicam ao inalador Ellipta de 14 doses (quantidade para 14 dias).

1. Leia isto antes de iniciar

Se abrir e fechar a tampa sem inalar o medicamento, irá perder a dose.

A dose perdida irá manter-se segura no interior do inalador, mas deixará de estar disponível.

Não é possível tomar acidentalmente medicamento extra ou uma dose a dobrar numa inalação.

Contador de doses

Mostra quantas doses de medicamento ainda estão disponíveis no inalador.

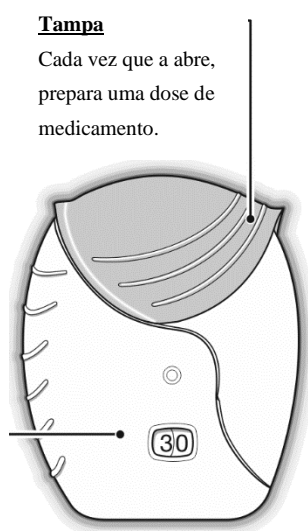
Antes do inalador ser utilizado, mostra exatamente 30 doses.

Diminui a contagem em 1 dose cada vez que abre a tampa.

Quando estão disponíveis menos de 10 doses, metade do contador de doses estará vermelho.

Após ter utilizado a última dose, **metade do contador estará vermelho e o número 0 aparece no mostrador.** O seu inalador está agora vazio.

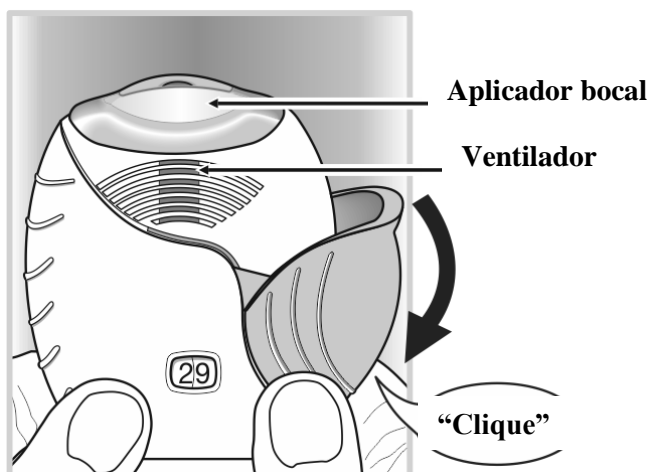
Se abrir a tampa após isto, o contador de doses irá alterar de metade vermelho para totalmente vermelho.



2. Prepare a dose

Espere para abrir a tampa até que esteja pronto para inalar a sua dose. Não agite o inalador.

- **Deslize a tampa para baixo até ouvir um “clique”.**

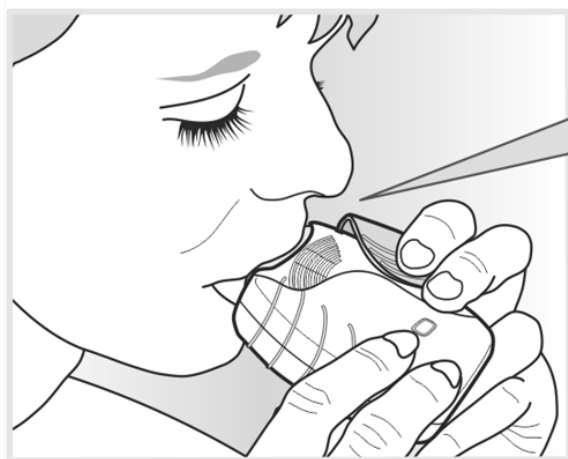


O seu medicamento está agora pronto para ser inalado.
O contador de doses conta menos **1** para confirmar.

- Se o contador de doses não contar menos 1 quando ouvir o “clique”, o inalador não irá fornecer o medicamento. Leve-o de volta ao seu farmacêutico para aconselhamento.

3. Inale o seu medicamento

- Enquanto segura o inalador longe da sua boca, expire tanto quanto se sinta confortável.
 - Não expire para dentro do inalador.
- Coloque o aplicador bucal entre os seus lábios e feche os seus lábios firmemente à volta dele.
 - Não bloqueie o ventilador com os seus dedos.



Os seus lábios ajustam-se à forma contornada do aplicador bucal para inalação.
Não bloqueie o ventilador com os seus dedos.

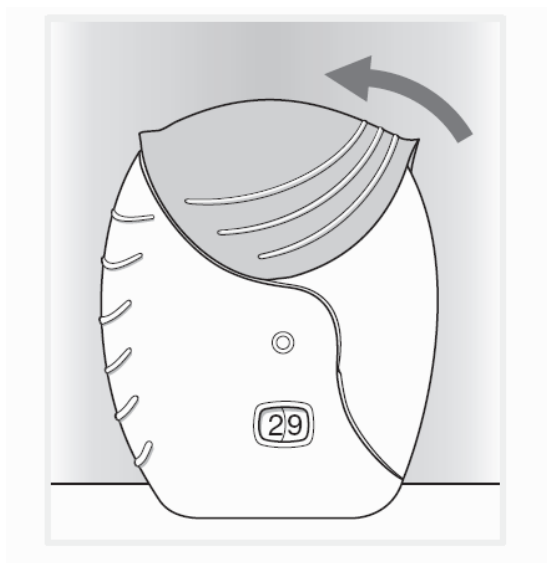
- Respire fundo uma vez, de forma estável e prolongada. Sustenha a respiração durante o tempo que for possível (pelo menos 3 - 4 segundos).
- Remova o inalador da sua boca.
- Expire lenta e suavemente.

Pode não ser possível provar ou sentir o medicamento, mesmo que esteja a utilizar o inalador corretamente.

Se quiser limpar o aplicador bucal, utilize um **lenço de papel seco**, antes de fechar a tampa.

4. Feche o inalador e lave a sua boca

- **Deslize a tampa para cima até onde ela for para cobrir o aplicador bucal.**



- **Enxague a sua boca com água depois de ter utilizado o inalador, não engolir.**

Tal fará com que seja menos provável o desenvolvimento de feridas da boca ou da garganta como efeitos indesejáveis.