
FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL

ANORO ELLIPTA 55/22 POLVO PARA INHALACIÓN ORAL

Umeclidinio/vilanterol

COMPOSICIÓN CUALITATIVA Y CUANTITATIVA

ANORO ELLIPTA ha sido formulado en dos concentraciones, 55/22 microgramos (equivalente a la dosis pre-dispensada de 62,5/25 microgramos).

Cada dosis administrada (la dosis que sale por la boquilla del inhalador) contiene 55 microgramos de umeclidinio (equivalente a 65 microgramos de bromuro de umeclidinio) y 22 microgramos de vilanterol (como trifenatato). Esto corresponde a una dosis predispensada de 62,5 microgramos de umeclidinio y 25 microgramos de vilanterol (como trifenatato).

FORMA FARMACÉUTICA

Polvo para inhalación, predispensado.

Un inhalador gris claro con una tapa para la boquilla roja y un contador de dosis integrado. El inhalador Ellipta contiene dos tiras blíster, cada una de las cuales contiene un polvo blanco.

DATOS CLÍNICOS

INDICACIONES

ANORO ELLIPTA es una combinación de anticolinérgico/agonista β_2 adrenérgico de acción prolongada (anticolinérgico/LABA), indicado como tratamiento de mantención a largo plazo, una vez al día, de la obstrucción de las vías aéreas en pacientes con enfermedad pulmonar obstructiva crónica (EPOC), incluyendo bronquitis y/o enfisema.

ANORO ELLIPTA NO está indicado para el alivio del broncoespasmo agudo o para el tratamiento del asma.

DOSIS Y ADMINISTRACIÓN

ANORO ELLIPTA debe administrarse una vez al día sólo mediante inhalación por la vía oral.

ANORO ELLIPTA debe administrarse a la misma hora cada día. No utilizar ***ANORO ELLIPTA*** más de una vez dentro de 24 horas.

No se requiere ajustar la dosis para pacientes geriátricos, pacientes con insuficiencia renal o pacientes con insuficiencia hepática moderada (véase *Farmacología Clínica*).

Uso Pediátrico

ANORO ELLIPTA no está indicado para uso en niños. No se ha establecido la seguridad y eficacia en pacientes pediátricos.

Uso Geriátrico

En base a los datos disponibles, no es necesario ajustar la dosis de ***ANORO ELLIPTA*** en pacientes geriátricos, sin embargo, no se puede descartar una mayor sensibilidad en algunos individuos mayores.

Los estudios clínicos de **ANORO ELLIPTA** para la EPOC incluyeron 2.143 pacientes de 65 años y más, 478 tenían 75 y más años de edad. No se observaron diferencias generales en la seguridad o eficacia entre estos pacientes y los pacientes más jóvenes, y otros reportes clínicos no han identificado diferencias en las respuestas entre los ancianos y los pacientes más jóvenes.

Insuficiencia Hepática

Los pacientes con insuficiencia hepática moderada (puntuación de Child-Pugh de 7-9) no mostraron aumentos importantes en la C_{max} o el AUC, ni tampoco la unión a proteínas difirió entre los pacientes con insuficiencia hepática moderada y los controles sanos. No se han realizado estudios en pacientes con insuficiencia hepática severa (véase *Farmacología Clínica*).

Insuficiencia Renal

No hubo aumentos significativos en la exposición a umeclidinio o a vilanterol en pacientes con insuficiencia renal severa ($ClCr < 30$ ml/min), en comparación con sujetos sanos. No se requiere ajustar la dosis en pacientes con insuficiencia renal (véase *Farmacología Clínica*).

CONTRAINDICACIONES

El uso de **ANORO ELLIPTA** está contraindicado en pacientes con hipersensibilidad severa a las proteínas de la leche o pacientes que hayan demostrado hipersensibilidad a umeclidinio, vilanterol, o cualquiera de los excipientes (véase *Advertencias y Precauciones, Lista de excipientes*).

El uso de un agonista adrenérgico beta2 de acción prolongada (LABA) sin un corticosteroide inhalado (ICS) está contraindicado en pacientes con asma (véase *Advertencias y precauciones, Eventos graves relacionados con el asma: hospitalizaciones, intubaciones, muerte*). **ANORO ELLIPTA** no está indicado para el tratamiento del asma.

ADVERTENCIAS Y PRECAUCIONES

Eventos graves relacionados con el asma: hospitalizaciones, intubaciones, muerte

No se ha establecido la seguridad y eficacia de ANORO ELLIPTA en pacientes con asma. ANORO ELLIPTA no está indicado para el tratamiento del asma (véase *Contraindicaciones*).

El uso de LABA como monoterapia (sin ICS) para el asma se asocia con un mayor riesgo de muerte relacionada con el asma. Los datos disponibles de ensayos clínicos controlados también sugieren que el uso de LABA como monoterapia aumenta el riesgo de hospitalización relacionada con el asma en pacientes pediátricos y adolescentes. Estos hallazgos se consideran un efecto de clase de la monoterapia con LABA. Cuando se usan LABA en combinación de dosis fija con ICS, los datos de grandes ensayos clínicos no muestran un aumento significativo en el riesgo de eventos graves relacionados con el asma (hospitalizaciones, intubaciones, muerte) en comparación con el ICS solo.

Un estudio controlado con placebo, de 28 semanas de duración, realizado en EE.UU., que comparó la seguridad de otro LABA (salmeterol) con placebo, cada uno añadido a la terapia habitual del asma, mostró un aumento en las muertes relacionadas con el asma en los pacientes que recibieron salmeterol (13/13,176 en los pacientes tratados con salmeterol versus 3/13,179 en los pacientes tratados con placebo; riesgo relativo: 4,37 [IC 95%: 1,25, 15,34]). El aumento del riesgo de muerte relacionada con el asma se considera un efecto genérico de los LABA, incluido vilanterol, uno de los ingredientes

activos de **ANORO ELLIPTA**.

No se ha realizado ningún estudio adecuado para determinar si la tasa de muerte relacionada con el asma aumenta en pacientes tratados con **ANORO ELLIPTA**.

Los datos disponibles no sugieren un mayor riesgo de muerte con el uso de LABA en pacientes con EPOC.

Deterioro de la Enfermedad y Episodios Agudos

No se debe iniciar **ANORO ELLIPTA** en pacientes durante episodios de EPOC con deterioro rápido o riesgo vital. **ANORO ELLIPTA** no ha sido estudiado en pacientes con deterioro agudo de EPOC. No es adecuado iniciar **ANORO ELLIPTA** en esta circunstancia.

ANORO ELLIPTA no debe utilizarse para el alivio de síntomas agudos, es decir, como terapia de rescate para el tratamiento de episodios agudos de broncoespasmo. **ANORO ELLIPTA** no ha sido estudiado para el alivio de síntomas agudos y no se debe utilizar dosis adicionales para dicho propósito. Los síntomas agudos se deben tratar con un agonista β_2 inhalado de acción corta.

Al comenzar el tratamiento con **ANORO ELLIPTA**, a los pacientes que hayan estado recibiendo periódicamente agonistas β_2 de acción corta orales o inhalados (por ejemplo, 4 veces al día), se les debe indicar que suspendan el uso regular de estos medicamentos y utilizarlos sólo para el alivio sintomático de síntomas respiratorios agudos. Al prescribir **ANORO ELLIPTA**, el tratante también debe prescribir un agonista β_2 inhalado de acción corta e instruir al paciente sobre la forma en que se debe utilizar. El aumento del uso del agonista β_2 de acción corta es una señal de deterioro de la enfermedad, para lo cual se recomienda pronta atención médica.

La EPOC puede deteriorarse agudamente en un período de horas, o crónicamente a lo largo de algunos días o más. Si **ANORO ELLIPTA** ya no controlase los síntomas de broncoconstricción; o el agonista β_2 inhalado de acción corta del paciente se vuelve menos eficaz; o el paciente necesitase más dosis agonista β_2 de acción corta que lo habitual, puede que estos hechos sean indicadores de deterioro de la enfermedad. Ante esta situación, se debe llevar a cabo inmediatamente una reevaluación del paciente y del esquema de tratamiento de la EPOC, y no es adecuado aumentar la dosis diaria de **ANORO ELLIPTA** por sobre la dosis recomendada.

Uso Excesivo de ANORO ELLIPTA y Uso con Otros Agonistas β_2 de Acción Prolongada

ANORO ELLIPTA no debe utilizarse con mayor frecuencia de lo recomendado, en dosis más altas que las recomendadas, o en conjunto con otros medicamentos que contengan un LABA, ya que esto puede derivar en una sobredosis. Se han reportado muertes y efectos cardiovasculares clínicamente significativos, asociados al uso excesivo de fármacos simpaticomiméticos inhalados. Los pacientes que utilicen **ANORO ELLIPTA** no deben utilizar ningún otro medicamento que contenga un LABA (por ejemplo, salmeterol, formoterol fumarato, tartrato arformoterol, o indacaterol) por ningún motivo.

Interacciones Farmacológicas con Inhibidores Potentes del Citocromo P450 3A4

Se debe tener precaución al considerarse la coadministración de **ANORO ELLIPTA** con ketoconazol y otros inhibidores potentes del P450 3A4 (CYP3A4) conocidos (por ejemplo, ritonavir, claritromicina, conivaptán, indinavir, itraconazol, lopinavir, nefazodona, nelfinavir, saquinavir, telitromicina, troleandomicina, o voriconazol), ya que puede producirse un aumento de efectos adversos cardiovasculares (véase *Interacciones*,

Farmacología Clínica).

Broncoespasmo Paradójico

Al igual que con otros medicamentos inhalados, **ANORO ELLIPTA** puede producir broncoespasmo paradójico, lo que puede ser potencialmente mortal. Si se produce broncoespasmo paradójico después de la dosis de **ANORO ELLIPTA**, debe tratarse inmediatamente con un broncodilatador inhalado de acción corta; **ANORO ELLIPTA** se debe suspender inmediatamente e instaurarse una terapia alternativa.

Reacciones de Hipersensibilidad

Después de la administración de **ANORO ELLIPTA**, pueden producirse reacciones de hipersensibilidad tales como anafilaxia, angioedema, rash y urticaria. Discontinuar **ANORO ELLIPTA** si se producen tales reacciones. Se han reportado casos de reacciones anafilácticas en pacientes con alergia severa a la proteína de la leche después de la inhalación de otros medicamentos en polvo que contienen lactosa. Es por ello que los pacientes con alergia severa a la proteína de la leche no deben utilizar **ANORO ELLIPTA** (véase *Contraindicaciones*).

Efectos Cardiovasculares

Vilanterol, al igual que otros agonistas β_2 , puede producir un efecto cardiovascular clínicamente significativo en algunos pacientes, medido por el aumento de la frecuencia del pulso, la presión arterial sistólica o diastólica, o síntomas/u otros síntomas (véase *Farmacología Clínica*).

Si se producen tales efectos, **ANORO ELLIPTA** puede tener que suspenderse. Además, se ha reportado que los agonistas β_2 producen alteraciones electrocardiográficas, como aplanamiento de la onda T, prolongación del intervalo QTc, y depresión del segmento ST, aunque se desconoce la importancia clínica de estos hallazgos. Por lo tanto, **ANORO ELLIPTA** debe utilizarse con precaución en pacientes con trastornos cardiovasculares, especialmente insuficiencia coronaria, arritmias cardíacas e hipertensión.

En un ensayo de 52 semanas de sujetos con EPOC, las tasas ajustadas a la exposición para cualquier evento cardíaco adverso importante en el tratamiento, incluyendo hemorragias no fatales del sistema nervioso central y afecciones cerebrovasculares, infarto de miocardio no fatal, infarto de miocardio agudo no fatal y la muerte adjudicada en el tratamiento debido a eventos cardiovasculares, fue de 2,2 por 100 pacientes-año para furoato de fluticasona/umeclidinio/vilanterol 100 mcg/62.5 mcg/25 mcg (n = 4.151), 1,9 por 100 pacientes-años para furoato de fluticasona/vilanterol 100 mcg/25 mcg (n = 4.134) y 2,2 por 100 pacientes-año para **ANORO ELLIPTA** (n = 2.070). Se adjudicaron como muertes por tratamiento debido a eventos cardiovasculares ocurridos en 20 de 4.151 pacientes (0,54 por 100 pacientes-año) que recibieron furoato de fluticasona / umeclidinio / vilanterol, 27 de 4.134 pacientes (0,78 por 100 pacientes-año) que recibieron furoato de fluticasona / vilanterol, y 16 de 2.070 pacientes (0,94 por 100 pacientes-año) que recibieron **ANORO ELLIPTA**.

Condiciones Coexistentes

ANORO ELLIPTA, al igual que todos los medicamentos que contienen aminas simpaticomiméticas, debe utilizarse con precaución en pacientes con trastornos convulsivos o tireotoxicosis, y en aquellos que son especialmente sensibles a las aminas simpaticomiméticas. Se ha reportado que la administración de dosis intravenosas del agonista del receptor adrenérgico β_2 albuterol, ha agravado la diabetes mellitus y la cetoacidosis preexistentes.

Agravamiento del Glaucoma de Ángulo Cerrado

ANORO ELLIPTA debe utilizarse con precaución en pacientes con glaucoma de ángulo cerrado. Médicos y pacientes deben también estar atentos a signos y síntomas de glaucoma agudo de ángulo agudo (por ejemplo, dolor o molestia ocular, visión borrosa, halos visuales o imágenes de colores, asociados a ojo rojo por congestión conjuntival y edema corneal). Indicar a los pacientes que consulten a un médico inmediatamente en caso de ocurrir cualquiera de estos signos o síntomas.

Agravamiento de la Retención Urinaria

ANORO ELLIPTA debe utilizarse con precaución en pacientes con retención urinaria. Médicos y pacientes deben estar atentos a signos y síntomas de retención urinaria (por ejemplo, dificultad o dolor al orinar), especialmente en pacientes con hiperplasia prostática u obstrucción del cuello vesical. Indicar a los pacientes que consulten a un médico inmediatamente en caso de ocurrir cualquiera de estos signos o síntomas.

Hipokalemia e Hiperglicemia

Los medicamentos agonistas β adrenérgicos pueden producir hipokalemia importante en algunos pacientes, posiblemente a través de un cortocircuito (*shunt*) intracelular, lo que tiene el potencial de producir efectos cardiovasculares adversos. La disminución del potasio sérico suele ser transitoria y no requiere ser suplementada. Los medicamentos agonistas β pueden producir hiperglicemia transitoria en algunos pacientes. En 4 estudios clínicos de 6 meses de duración, en los que se evaluó **ANORO ELLIPTA** en pacientes con EPOC, no hubo evidencia de un efecto del tratamiento sobre la glucosa o el potasio séricos.

INTERACCIONES

Inhibidores del Citocromo P450 3A4

Vilanterol, uno de los componentes de **ANORO ELLIPTA**, es un sustrato del CYP3A4. La administración concomitante de ketoconazol, potente inhibidor del CYP3A4, aumenta la exposición sistémica a vilanterol. Se debe tener precaución cuando se considere la coadministración de **ANORO ELLIPTA** con ketoconazol y otros inhibidores potentes conocidos del CYP3A4 (véase *Advertencias y Precauciones, Farmacología Clínica*).

Inhibidores de la Monoaminoxidasa y Antidepresivos Tricíclicos

Vilanterol, al igual que otros agonistas β_2 , debe administrarse con extrema precaución a pacientes que estén siendo tratados con inhibidores de la monoaminoxidasa, antidepresivos tricíclicos o fármacos que se sabe que prolongan el intervalo QTc, o dentro de 2 semanas después de la suspensión de tales agentes, ya que el efecto de los agonistas adrenérgicos en el sistema cardiovascular puede ser potenciado por ellos. Los medicamentos que se sabe que prolongan el intervalo QTc tienen un mayor riesgo de arritmias ventriculares.

Agentes Bloqueadores del Receptor β Adrenérgico

Los β bloqueadores no sólo bloquean el efecto pulmonar de los agonistas β , como vilanterol, un componente de **ANORO ELLIPTA**, sino que también pueden producir broncoespasmo severo en pacientes con EPOC. Por lo tanto, normalmente, los pacientes con EPOC no debieran ser tratados con β bloqueadores. Sin embargo, bajo ciertas circunstancias, puede no haber alternativas aceptables al uso de agentes bloqueadores β adrenérgicos en estos pacientes; se deberían considerar β bloqueadores cardiosselectivos, aunque deben administrarse con precaución.

Diuréticos No Ahorradores de Potasio

Las alteraciones electrocardiográficas y/o hipokalemia que pueden resultar de la administración de diuréticos no ahorradores de potasio (como diuréticos de asa o tiazidas) pueden ser fuertemente agravadas por los agonistas β , como vilanterol, uno de

los componentes de **ANORO ELLIPTA**, en especial cuando se excede la dosis recomendada de agonista β . Aunque se desconoce la importancia clínica de estos efectos, se recomienda tener precaución en la administración conjunta de **ANORO ELLIPTA** con diuréticos no ahorradores de potasio.

Anticolinérgicos

Existe la posibilidad de una interacción aditiva con medicamentos anticolinérgicos utilizados concomitantemente. Por lo tanto, evitar la administración conjunta de **ANORO ELLIPTA** con otros fármacos anticolinérgicos, ya que esto puede derivar en un aumento de los efectos adversos anticolinérgicos (véase *Advertencias y precauciones, Reacciones Adversas*).

EMBARAZO Y LACTANCIA

Embarazo

Resumen de riesgos

No hay datos suficientes sobre el uso de ANORO ELLIPTA o sus componentes individuales, umeclidinio y vilanterol, en mujeres embarazadas para informar un riesgo asociado con el medicamento. (Véase Consideraciones clínicas). En estudios de reproducción en animales, el umeclidinio administrado por inhalación o por vía subcutánea a ratas y conejas preñadas no se asoció con efectos adversos sobre el desarrollo embrionario a exposiciones aproximadamente 50 y 200 veces, respectivamente, la exposición humana a la máxima dosis inhalada recomendada diariamente (MRHDID). El Vilanterol administrado por inhalación a ratas y conejas preñadas no produjo anomalías estructurales fetales en exposiciones aproximadamente 70 veces mayores que el MRHDID. (Véase Datos).

Se desconoce el riesgo estimado de defectos congénitos importantes y aborto involuntario para las poblaciones indicadas. En la población general de EE. UU., El riesgo estimado de defectos congénitos importantes y aborto involuntario en embarazos clínicamente reconocidos es del 2% al 4% y del 15% al 20%, respectivamente.

Consideraciones clínicas

Trabajo de parto y parto: No hay estudios en humanos que evalúen los efectos de **ANORO ELLIPTA**, umeclidinio o vilanterol durante el trabajo de parto y el parto. Debido al potencial de interferencia de los agonistas beta con la contractilidad uterina, el uso de ANORO ELLIPTA durante el trabajo de parto debe restringirse a aquellos pacientes en los que los beneficios superan claramente los riesgos.

Datos

Datos de animales: La combinación de umeclidinio y vilanterol no se ha estudiado en animales gestantes. Se han realizado estudios en animales gestantes con umeclidinio y vilanterol individualmente.

Umeclidinio: en estudios de desarrollo embrionario separados, ratas y conejas preñadas recibieron umeclidinio durante el período de organogénesis a dosis de hasta aproximadamente 50 y 200 veces el MRHDID, respectivamente (en base de AUC a dosis de inhalación materna de hasta 278 mcg/kg/día en ratas y a dosis subcutáneas maternas de hasta 180 mcg/kg/día en conejos). No se observó evidencia de efectos teratogénicos en ninguna de las especies.

En un estudio de desarrollo perinatal y posnatal en ratas, las madres recibieron umeclidinio durante la gestación tardía y los períodos de lactancia sin evidencia de efectos sobre el desarrollo de la descendencia a dosis de hasta aproximadamente 26 veces el MRHDID (en base a ABC en dosis subcutáneas maternas de hasta 60

mcg/kg/día).

Vilanterol: En estudios de desarrollo embriofetal separados, ratas y conejas preñadas recibieron vilanterol durante el período de organogénesis a dosis de hasta aproximadamente 13.000 y 450 veces, respectivamente, el MRHDID (en base a mcg / m² a dosis de inhalación materna de hasta 33.700 mcg / kg / día en ratas y en base a AUC en dosis maternas inhaladas de hasta 5,740 mcg / kg / día en conejos). No se observó evidencia de anomalías estructurales a ninguna dosis en ratas o conejos hasta aproximadamente 70 veces el MRHDID (en base AUC a dosis maternas de hasta 591 mcg / kg / día en conejos). Sin embargo, se observaron variaciones esqueléticas fetales en conejos a aproximadamente 450 veces el MRHDID (en base a AUC a dosis maternas inhaladas o subcutáneas de 5,740 o 300 mcg / kg / día, respectivamente). Las variaciones esqueléticas incluyen osificación disminuida o ausente en el centro vertebral cervical y metacarpianos.

En un estudio de desarrollo perinatal y posnatal en ratas, las madres recibieron vilanterol durante la gestación tardía y los períodos de lactancia a dosis de hasta aproximadamente 3,900 veces el MRHDID (en base a mcg / m² a dosis orales maternas de hasta 10,000 mcg / kg / día). No se observó evidencia de efectos en el desarrollo de la descendencia.

Lactancia

Resumen de riesgos

No hay información disponible sobre la presencia de umeclidinio o vilanterol en la leche humana, los efectos sobre el niño amamantado o los efectos sobre la producción de leche. Se detectó umeclidinio en el plasma de crías de ratas lactantes tratadas con umeclidinio, lo que sugiere su presencia en la leche materna. (Véase Datos). Los beneficios para el desarrollo y la salud de la lactancia materna deben considerarse junto con la necesidad clínica de la madre de ANORO ELLIPTA y cualquier posible efecto adverso en el niño amamantado por umeclidinio o vilanterol o por la afección materna subyacente.

Datos

La administración subcutánea de umeclidinio a ratas lactantes a ≥ 60 mcg / kg / día resultó en un nivel cuantificable de umeclidinio en 2 de 54 cachorros, lo que puede indicar la transferencia de umeclidinio en la leche.

EFFECTOS EN LA CAPACIDAD PARA CONDUCIR Y OPERAR MAQUINARIA

No se han llevado a cabo estudios para investigar el efecto de **ANORO ELLIPTA** en la capacidad para llevar a cabo tareas que requieren de juicio o habilidades motoras o cognitivas.

REACCIONES ADVERSAS

En otras secciones, se describen con mayor detalle las siguientes reacciones adversas:

- Eventos graves relacionados con el asma: hospitalizaciones, intubaciones, muerte. LABA, como vilanterol (uno de los ingredientes activos de ANORO ELLIPTA), ya que la monoterapia (sin ICS) para el asma aumenta el riesgo de eventos relacionados con el asma. ANORO ELLIPTA no está indicado para el tratamiento del asma (véase Advertencias y precauciones).
- Broncoespasmo paradójico (véase *Advertencias y Precauciones*)
- Efectos cardiovasculares (véase *Advertencias y Precauciones*)
- Agravamiento del glaucoma de ángulo cerrado (véase *Advertencias y Precauciones*)
- Agravamiento de la retención urinaria (véase *Advertencias y Precauciones*)

Experiencia en Estudios Clínicos

Dado que los estudios clínicos se llevan a cabo bajo condiciones muy variables, las tasas de reacciones adversas observadas en los estudios clínicos de un fármaco no pueden compararse directamente con las tasas de los estudios clínicos de otros fármacos, y pueden no reflejar las tasas observadas en la práctica.

El programa clínico de **ANORO ELLIPTA** incluyó un total de 8.138 pacientes con EPOC en cuatro estudios de función pulmonar de 6 meses, un estudio de seguridad de largo plazo de 12 meses, y otros 9 estudios de menor duración. Un total de 1.124 pacientes han recibido al menos 1 dosis de **ANORO ELLIPTA** (umeclidinio/vilanterol de 55 mcg/22 mcg), y 1.330 pacientes han recibido una dosis más alta de umeclidinio/vilanterol (113 mcg/22 mcg). Los datos de seguridad que se indican más abajo están basados en los cuatro estudios de 6 meses y de los dos estudios de 12 meses. Las reacciones adversas observadas en los otros estudios fueron similares a las observadas en los estudios confirmatorios.

Estudios de 6 Meses: La incidencia de reacciones adversas asociadas a **ANORO ELLIPTA** indicada en la Tabla 1 se basa en cuatro estudios de 6 meses: 2 estudios controlados con placebo (Estudio 1, NCT#01313650 y Estudio 2, NCT #01313637); N = 1.532 y N = 1.489, respectivamente), y 2 estudios con control activo (Estudios 3, NCT #01316900 y Estudio 4, NCT #01316913); N = 843 y N = 869, respectivamente). De los 4.733 pacientes, 68% eran hombres y 84% blancos. Su edad promedio era de 63 años y tenían una historia de tabaquismo promedio de 45 paquetes año, con un 50% identificados como fumadores aún activos. En la pesquisa (*screening*), el % de volumen espiratorio forzado en 1 segundo (VEF₁) pronosticado postbroncodilatador promedio fue de 48% (rango: 13% a 76%), la razón VEF₁ postbroncodilatador promedio/capacidad vital forzada (CVF) postbroncodilatador promedio fue de 0,47% (rango: 0,13% a 0,78%), y el porcentaje promedio de reversibilidad fue de 14% (rango: -45% a 109%). Los pacientes recibieron una dosis diaria de lo siguiente: **ANORO ELLIPTA**, umeclidinio/vilanterol 113 mcg/22 mcg, umeclidinio 55 mcg, umeclidinio 125 mcg, vilanterol 25 mcg, control activo, o placebo.

Tabla 1. Reacciones Adversas con ANORO ELLIPTA con ≥1% Incidencia y Más Comunes que con Placebo en Pacientes con Enfermedad Pulmonar Obstructiva Crónica

Reacción Adversa	Placebo (n = 555) (%)	ANORO ELLIPTA (n = 842) (%)	Umeclidinio 55 mcg (n = 418) (%)	Vilanterol 22 mcg (n = 1.034) (%)
Infecciones e infestaciones				
Faringitis	<1	2	1	2
Sinusitis	<1	1	<1	1
Infección al tracto respiratorio inferior	<1	1	<1	<1
Trastornos gastrointestinales				
Estreñimiento	<1	1	<1	<1
Diarrea	1	2	<1	2

Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conjuntivo				
Dolor de extremidades	1	2	<1	2
Espasmos musculares	<1	1	<1	<1
Dolor de cuello	<1	1	<1	<1
Trastornos generales y problemas en sitio de administración				
Dolor de pecho	<1	1	<1	<1

Otras reacciones adversas con **ANORO ELLIPTA** observadas, con una incidencia <1% pero más comunes que placebo, incluyeron: tos productiva, sequedad bucal, dispepsia, dolor abdominal, reflujo gastroesofágico, vómitos, dolor de pecho musculoesquelético, malestar de pecho, astenia, fibrilación auricular, extrasístoles ventriculares, extrasístoles supraventriculares, infarto del miocardio, prurito, erupción cutánea y conjuntivitis.

Estudios de 12 Meses: En un estudio de seguridad de largo plazo (Estudio 5, NCT #01316887), se trató a 335 pacientes durante hasta 12 meses con umeclidinio/vilanterol 113 mcg/22 mcg o placebo. Las características demográficas y basales del estudio de seguridad de largo plazo fueron similares a las de los estudios de eficacia controlados con placebo descritos anteriormente. Las reacciones adversas observadas con una frecuencia $\geq 1\%$ en el grupo que recibió umeclidinio/vilanterol 113 mcg/22 mcg que superó a la de placebo en este estudio, fueron: cefalea, dolor de espalda, sinusitis, tos, infección del tracto urinario, artralgia, náuseas, vértigo, dolor abdominal, dolor pleurítico, infección viral del tracto respiratorio, odontalgia, y diabetes mellitus.

Datos posteriores a la comercialización

Además de las reacciones adversas notificadas en los ensayos clínicos, las siguientes reacciones adversas han sido identificadas durante el uso posterior a la aprobación de **ANORO ELLIPTA**. Debido a que estas reacciones son reportadas voluntariamente por una población de tamaño incierto, no siempre es posible estimar de forma fiable su frecuencia o establecer una relación causal con la exposición al fármaco. Estos eventos han sido escogidos para su inclusión ya sea debido a su gravedad, frecuencia del reporte, o la conexión causal con **ANORO ELLIPTA**, o una combinación de estos factores.

Trastornos cardíacos

Palpitaciones.

Trastornos oculares

Visión borrosa, glaucoma, aumento de la presión intraocular.

Trastornos del sistema inmunitario

Reacciones de hipersensibilidad, que incluyen anafilaxia, angioedema y urticaria.

Trastornos del sistema nervioso

Disgeusia, temblor.

Desórdenes psiquiátricos

Ansiedad.

Trastornos renales y urinarios

Disuria, retención urinaria.

Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos.

Disfonía, broncoespasmo paradójico.

Trastornos músculoesqueléticos y del tejido conectivo

Espasmos musculares

SOBREDOSIS

No se han reportado casos de sobredosis de **ANORO ELLIPTA**.

ANORO ELLIPTA contiene umeclidinio y vilanterol, por lo tanto, los riesgos asociados a sobredosis de los componentes individuales que se describen a continuación, son aplicables a **ANORO ELLIPTA**.

El tratamiento de la sobredosis consiste en la suspensión de **ANORO ELLIPTA**, junto con la instauración del tratamiento sintomático y/o de apoyo apropiado. Se puede considerar el uso apropiado de un β bloqueador cardiselectivo, teniendo en cuenta que dicho medicamento puede producir broncoespasmo. Se recomienda monitorización cardíaca en casos de sobredosis.

PROPIEDADES FARMACOLÓGICAS

GRUPO TERAPÉUTICO

Fármacos para enfermedades obstructivas de las vías respiratorias, adrenérgicos en combinación con anticolinérgicos.

CÓDIGO ATC

R03AL03

FARMACODINAMIA

Mecanismo de acción

ANORO ELLIPTA contiene umeclidinio y vilanterol. Los mecanismos de acción de los componentes individuales descritos a continuación son aplicables a ANORO ELLIPTA. Estos fármacos representan 2 clases diferentes de medicamentos (un anticolinérgico y un LABA) que tienen diferentes efectos sobre los índices clínicos y fisiológicos.

Umeclidinio

Umeclidinio es un antagonista muscarínico de acción prolongada, o llamado anticolinérgico. Tiene una afinidad similar con los subtipos de receptores muscarínicos M1 a M5. En las vías respiratorias, exhibe efectos farmacológicos a través de la inhibición del receptor M3 en el músculo liso, lo que deriva en broncodilatación. La naturaleza competitiva y reversible del antagonismo se demostró en receptores de origen humano y animal y en preparaciones de estudios de órganos aislados. En estudios preclínicos tanto *in vitro* como *in vivo*, la prevención de los efectos broncoconstrictores inducidos por metacolina y acetilcolina fue dosis dependiente, con una duración de más de 24 horas. Se desconoce la relevancia clínica de estos hallazgos. La broncodilatación que se produce tras la inhalación de umeclidinio es predominantemente un efecto específico del sitio.

Vilanterol

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

Aunque los receptores β_2 son los receptores adrenérgicos predominantes en el músculo liso bronquial y los receptores β_1 son los receptores predominantes en el corazón, también hay receptores β_2 en el corazón humano, que comprenden de 10% a 50% del total de los receptores β adrenérgicos. No se ha establecido la función precisa de estos receptores, pero plantean la posibilidad de que los agonistas β_2 , aun altamente selectivos, pueden tener efectos cardíacos.

Los efectos farmacológicos de los medicamentos agonistas del adrenoreceptor β_2 , incluido vilanterol, son al menos, en parte, atribuibles a la estimulación de la adenil ciclasa intracelular, la enzima que cataliza la conversión de trifosfato de adenosina (ATP) a monofosfato de adenosina cíclico -3',5' - (AMP cíclico). El aumento de los niveles de AMP cíclico causa la relajación del músculo liso bronquial y la inhibición de la liberación de mediadores de la hipersensibilidad inmediata de las células, especialmente de los mastocitos.

Efectos farmacodinámicos

Efectos cardiovasculares

Sujetos Sanos: Se estudió la prolongación del intervalo QTc a través de un estudio cruzado, doble ciego, de dosis múltiple, controlado con placebo y positivo, en 86 sujetos sanos. La diferencia promedio máxima (índice de confianza de 95%) en el QTcF respecto al placebo después de corrección fue de 4,6 (7,1) milisegundos y 8,2 (10,7) milisegundos para el caso de umeclidinio/vilanterol de 113mcg/22 mcg, y umeclidinio/vilanterol de 452 mcg/88 mcg (8/4 veces la dosis recomendada), respectivamente.

También se observó un aumento, dosis dependiente, de la frecuencia cardíaca. La diferencia máxima promedio (límite de confianza superior 95%) en la frecuencia cardíaca con placebo después de la corrección fue de 8,8 (10,5) lat x min y 20,5 (22,3) lat x min visto 10 minutos después de la dosis de umeclidinio/vilanterol de 113 mcg/22 mcg, y umeclidinio/vilanterol de 452 mcg/88 mcg, respectivamente.

Enfermedad Pulmonar Obstructiva Crónica

Se evaluó el efecto de **ANORO ELLIPTA** sobre el ritmo cardíaco en pacientes con diagnóstico de EPOC mediante monitoreo Holter de 24 horas en estudios de 6 y 12 meses: 53 pacientes recibieron **ANORO ELLIPTA**, 281 pacientes recibieron umeclidinio/vilanterol de 113 mcg/22 mcg, y 182 pacientes recibieron placebo. No se observaron efectos clínicamente significativos en el ritmo cardíaco.

FARMACOCINÉTICA

Se observó una farmacocinética lineal en umeclidinio (62,5 a 500 mcg) y vilanterol (25 a 100 mcg).

Absorción

Umeclidinio

Los niveles plasmáticos de umeclidinio pueden no predecir el efecto terapéutico. Después de la administración por vía inhalatoria de umeclidinio en sujetos sanos, la C_{max} , se produjo de 5 a 15 minutos. Umeclidinio es absorbido principalmente desde el pulmón luego de dosis inhalatorias, con contribución mínima de absorción oral. Tras dosis repetidas de **ANORO ELLIPTA** por inhalación, el estado de equilibrio se logró dentro de 14 días con una acumulación de hasta 1,8 veces.

Vilanterol

Los niveles plasmáticos de vilanterol pueden no predecir el efecto terapéutico. Después de la administración por vía inhalatoria de vilanterol en sujetos sanos, ella C_{max} , se produjo de 5 a 15 minutos. Vilanterol es absorbido principalmente desde el pulmón luego

de dosis inhalatorias, con contribución insignificante de absorción oral. Tras dosis repetidas de **ANORO ELLIPTA** por inhalación, el estado de equilibrio se logró dentro de 14 días con acumulación de hasta 1,7 veces.

Distribución

Umeclidinio

Después de la administración intravenosa a sujetos sanos, el volumen promedio de distribución fue de 86 L. La unión a proteínas de plasma humano *in vitro*, fue, en promedio, de 89%.

Vilanterol

Después de la administración intravenosa a sujetos sanos, el volumen promedio de distribución en estado de equilibrio fue de 165 L. La unión a las proteínas de plasma humano *in vitro*, fue, en promedio, de 94 %.

Metabolismo

Umeclidinio

Los datos *in vitro* mostraron que umeclidinio es metabolizado principalmente por la enzima citocromo P450 2D6 (CYP2D6) y es un sustrato para la glicoproteína transportadora P (P-gp). Las rutas metabólicas principales de umeclidinio son la oxidativa (hidroxilación, O-desalquilación) seguido por la conjugación (por ejemplo, glucuronidación), generando un rango de metabolitos ya sea con actividad farmacológica reducida o para los que la actividad farmacológica no ha sido establecida. La exposición sistémica a los metabolitos es baja.

Vilanterol

Los datos *in vitro* mostraron que vilanterol se metaboliza principalmente vía CYP3A4, y es un sustrato para el transportador P-gp. Vilanterol se metaboliza a una gama de metabolitos con actividad de agonista β_1 y β_2 significativamente reducida.

Eliminación

Umeclidinio

La vida media efectiva después de la dosificación inhalada una vez al día es de 11 horas. Después de la administración intravenosa de umeclidinio radiomarcado, el balance de masa mostró el 58% radiomarcaje en las heces y el 22% en la orina. La excreción del material farmacológico en las heces después de la administración intravenosa indicó eliminación vía biliar. Después de la administración oral a sujetos sanos de género masculino, el radiomarcaje recuperado en las heces fue 92% de la dosis total, y en la orina fue <1% de la dosis total, lo que sugiere una absorción oral insignificante.

Vilanterol

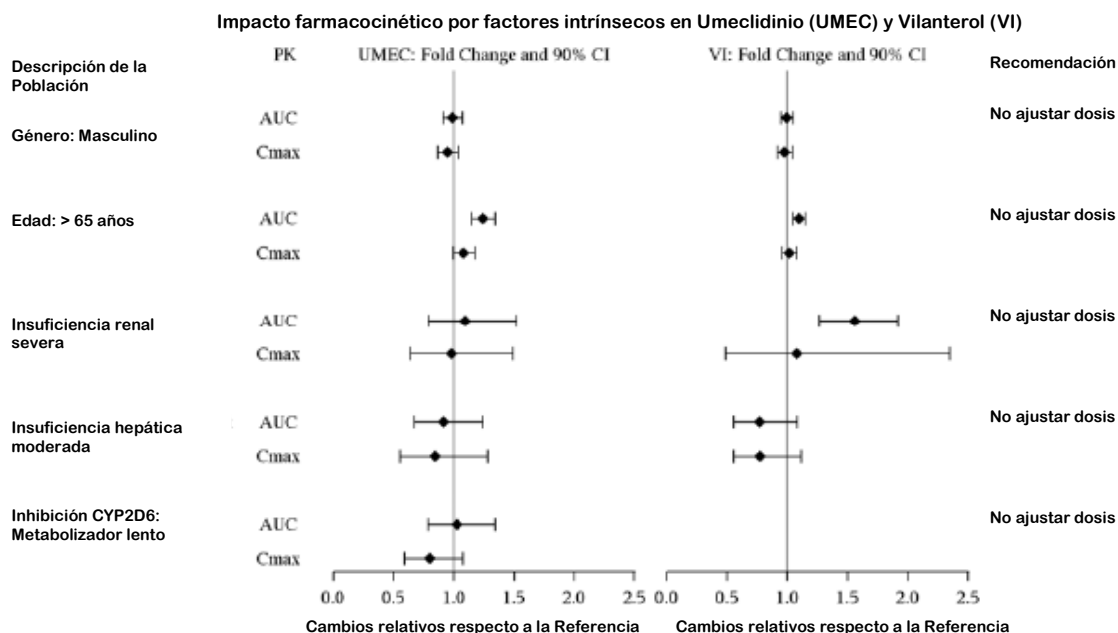
La vida media efectiva de vilanterol, determinada a partir de la administración mediante inhalación de dosis múltiples, es 11 horas.

Después de la administración oral de vilanterol radiomarcado, el balance de masas mostró el 70% del radiomarcaje en la orina y el 30% en las heces.

Poblaciones específicas de pacientes

En la Figura 1 se muestra el efecto de las insuficiencias renal y hepática, y otros factores intrínsecos, sobre la farmacocinética de umeclidinio y vilanterol. El análisis farmacocinético poblacional no mostró evidencia de un efecto clínicamente significativo de la edad (40 a 93 años) (Figura 1), el género (69% hombres) (Figura 1), el uso de corticoesteroides inhalados (48%), o el peso (34 a 161 kg), en la exposición sistémica de umeclidinio o vilanterol. Además, no hubo evidencia de un efecto clínicamente significativo de la etnia.

Figura 1. Impacto de los Factores Intrínsecos en la Farmacocinética (PK) de Umeclidinio (UMEC) y Vilanterol (VI)



Pacientes con Insuficiencia renal

Se evaluó la farmacocinética de **ANORO ELLIPTA** en pacientes con insuficiencia renal severa (*clearance* de creatinina < 30 mL/min). La exposición sistémica a umeclidinio no aumentó y la exposición sistémica (AUC₍₀₋₂₄₎) a vilanterol fue 56% mayor en pacientes con insuficiencia renal severa, en comparación con sujetos sanos (Figura 1). No hubo evidencia de alteración en la unión a proteínas en pacientes con insuficiencia renal severa, en comparación con sujetos sanos.

Pacientes con Insuficiencia hepática

Se evaluó el impacto de la insuficiencia hepática sobre la farmacocinética de **ANORO ELLIPTA** en pacientes con insuficiencia hepática moderada (puntuación de Child-Pugh de 7-9). No hubo evidencia de un aumento en la exposición sistémica a umeclidinio ni vilanterol (C_{max} y AUC) (Figura 1). No hubo evidencia de alteración en la unión a proteínas en pacientes con insuficiencia hepática moderada en comparación con sujetos sanos. **ANORO ELLIPTA** no ha sido evaluado en pacientes con insuficiencia hepática severa.

Estudios de interacción farmacológica

Cuando se administraron umeclidinio y vilanterol en combinación por vía inhalada, los parámetros farmacocinéticos para cada componente fueron similares a los observados cuando cada sustancia activa se administró por separado.

Inhibidores del Citocromo P450 3A4

Vilanterol es un sustrato de CYP3A4. Se realizó un estudio doble ciego, de dosis repetidas, cruzado de 2 vías, de interacción farmacológica en sujetos sanos para investigar los efectos farmacocinéticos y farmacodinámicos de vilanterol de 25 mcg en polvo para inhalación, con ketoconazol de 400 mg. Las concentraciones plasmáticas de vilanterol fueron más altas después de dosis únicas y repetidas al coadministrarse con ketoconazol que con placebo (Figura 2). El aumento de la exposición a vilanterol no se asoció con un aumento en los efectos sistémicos relacionados con agonistas β sobre la frecuencia cardíaca o el potasio en la sangre.

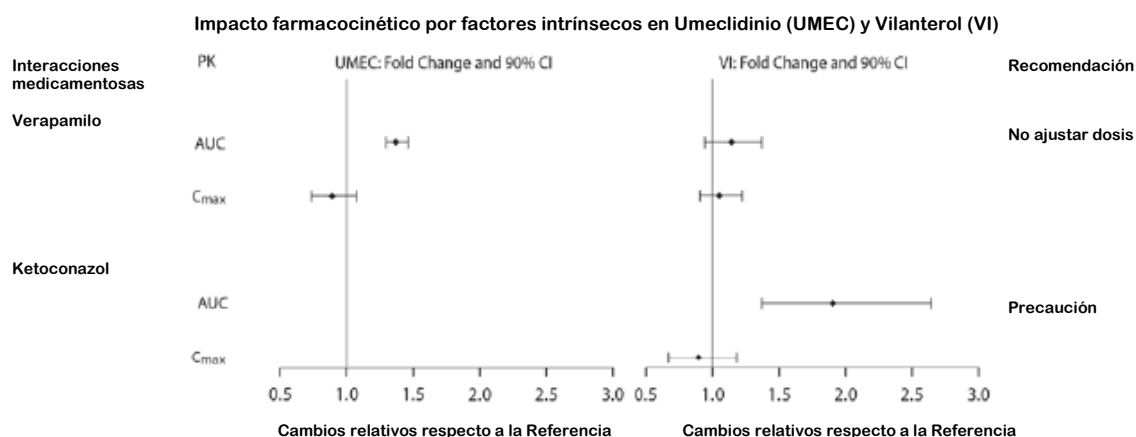
Inhibidores del Transportador Glicoproteína P

Tanto umeclidinio como vilanterol son sustratos de la glicoproteína P (P-gp). Se evaluó en sujetos sanos el efecto del inhibidor moderado del transportador P-gp, verapamilo (240 mg una vez al día), en la farmacocinética del estado de equilibrio de umeclidinio y vilanterol. No se observaron efectos en la C_{max} de umeclidinio o vilanterol; sin embargo, se observó un aumento de aproximadamente 1-4 en el AUC de umeclidinio, sin efecto sobre el AUC de vilanterol (Figura 2).

Inhibidores del Citocromo P450 2D6

El metabolismo *in vitro* de umeclidinio es mediado principalmente por el CYP2D6. Sin embargo, no se observó ninguna diferencia clínicamente significativa en la exposición sistémica a umeclidinio (500 mcg) (8 veces la dosis aprobada), después de la administración inhalatoria diaria en pacientes con metabolización CYP2D6 normal (metabolizadores ultra rápidos, extensivos e intermedios), y metabolizadores lentos (Figura 1).

Figura 2. Impacto de Factores Extrínsecos sobre la Farmacocinética (PK) de Umeclidinio (UMEC) y Vilanterol (VI)



ESTUDIOS CLÍNICOS

Se evaluó la seguridad y la eficacia de **ANORO ELLIPTA** en un programa de desarrollo clínico que incluyó 6 estudios de rango de dosificación, 4 estudios de función pulmonar de 6 meses de duración (2 controlados con placebo y 2 con control activo), dos estudios cruzados de 12 semanas de duración, y 1 estudio de seguridad de largo plazo de 12 meses de duración. La eficacia de **ANORO ELLIPTA** se sustenta principalmente en los estudios de rango de dosificación en 1.908 pacientes con EPOC o asma (véase Estudios clínicos, Estudios de Rango de dosificación), y los 2 estudios confirmatorios controlados con placebo, con apoyo adicional de los 2 estudios con control activo y los 2 estudios cruzados, en 5.388 pacientes con EPOC, incluyendo bronquitis crónica y/o enfisema [véase Estudios clínicos, Estudios confirmatorios). La evidencia de la eficacia **ANORO ELLIPTA** en las exacerbaciones de la EPOC se estableció por la eficacia del componente umeclidinio como parte de una combinación de dosis fija con un ICS / LABA, como se evaluó en un ensayo de 12 meses en 10.355 sujetos (véase Estudios clínicos, Estudios confirmatorios).

Estudios de Rango de Dosificación

La selección de dosis de **ANORO ELLIPTA** en EPOC se basó en estudios de rango de dosificación de los componentes individuales, vilanterol y umeclidinio. A partir de los hallazgos de estos estudios, se evaluaron dosis de una vez al día de

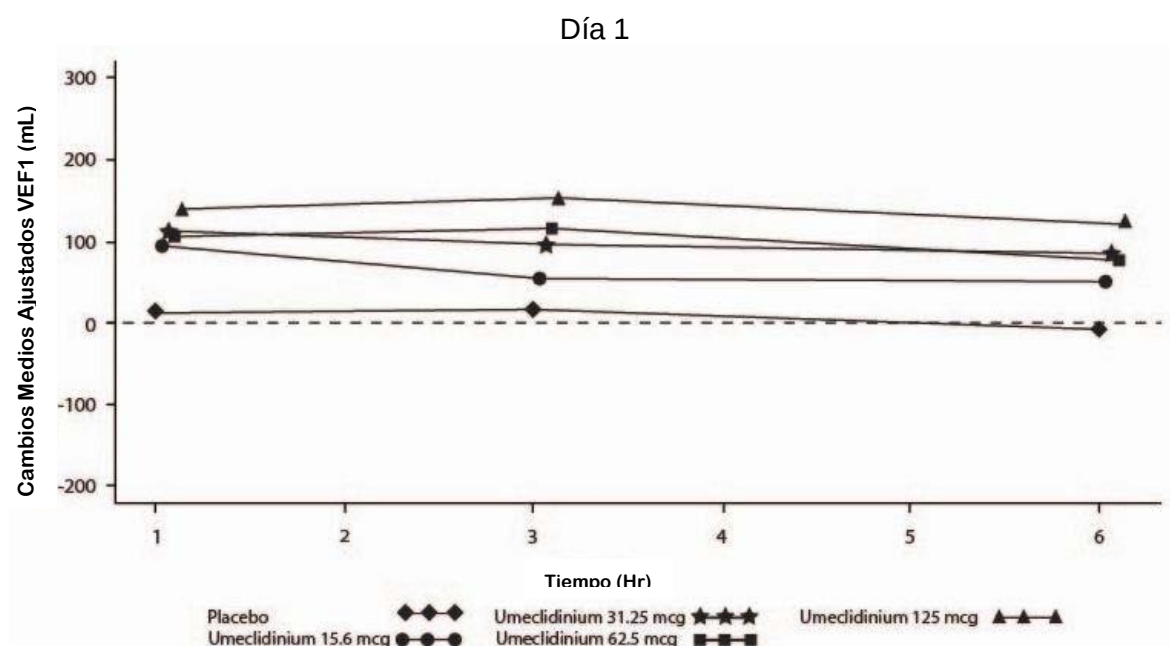
umeclidinio/vilanterol de 55 mcg/22 mcg, y umeclidinio/vilanterol de 113 mcg/22 mcg, en los estudios confirmatorios de EPOC. **ANORO ELLIPTA no está indicado para el asma.**

Umeclidinio: La selección de dosis de umeclidinio para la EPOC se basó en un estudio aleatorizado, doble ciego, cruzado, controlado con placebo, de 7 días de duración, en el que se evaluaron 4 dosis de umeclidinio (15,6 a 125 mcg) o placebo administrados una vez al día por la mañana a 163 pacientes con EPOC. Se observó un resultado dosis dependiente, con las dosis de 62,5 y 125 mcg habiendo demostrado mayores mejoras en el VEF₁ en 24 horas, en comparación con las dosis más bajas de 15,6 y 31,25 mcg (Figura 3).

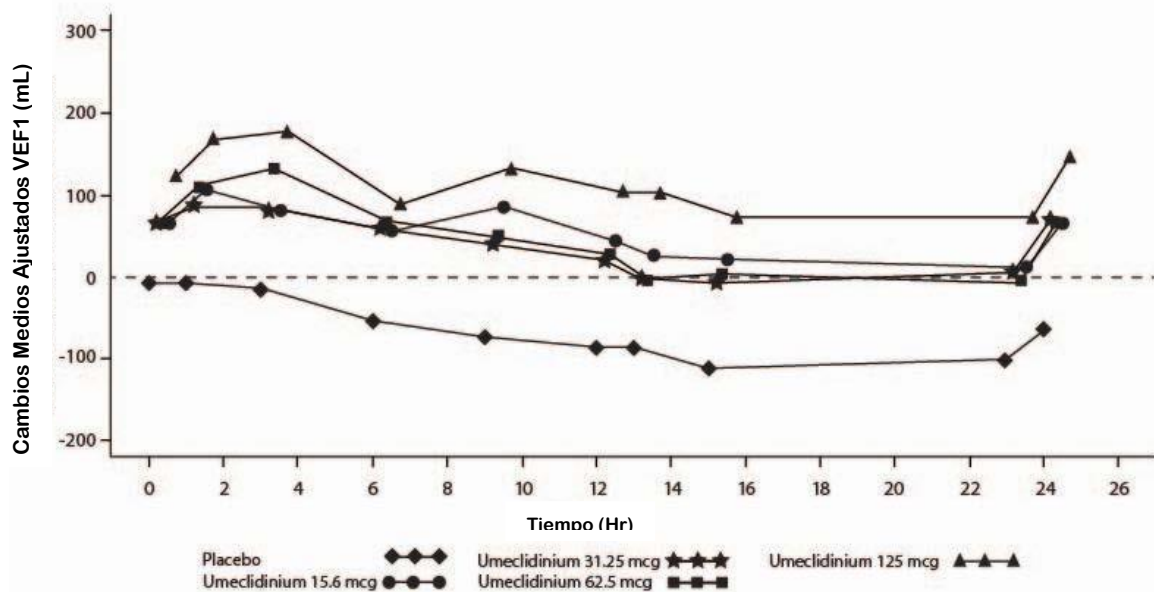
Las diferencias en el VEF₁ nadir respecto a la basal después de 7 días para el caso de placebo, y para las dosis de 15,6-, 31,25-, 62,5- y 125- mcg fueron de -74 ml (IC 95%: -118, -31), 38 ml (IC 95%: -6, 83), 27 ml (IC 95%: -18, 72), 49 ml (IC 95%: 6, 93), y 109 ml (IC 95%: 65, 152), respectivamente. Dos estudios adicionales de rango de dosificación en pacientes con EPOC demostraron un beneficio adicional mínimo a dosis superiores a 125 mcg. Los resultados del estudio de rango de dosificación apoyaron la evaluación de 2 dosis de umeclidinio, 62,5 y 125 mcg, en los estudios confirmatorios de EPOC para evaluar más en detalle la respuesta a la dosis.

Las evaluaciones del intervalo de dosificación mediante la comparación de dosis de una vez y dos veces al día, apoyaron la selección de un intervalo de dosificación de una vez al día, para su posterior evaluación en las pruebas confirmatorias de EPOC.

Figura 3. Variación Promedio de Mínimos Cuadrados respecto a la Basal en el VEF₁ Seriado después de la Dosis (mL) en los Días 1 y 7



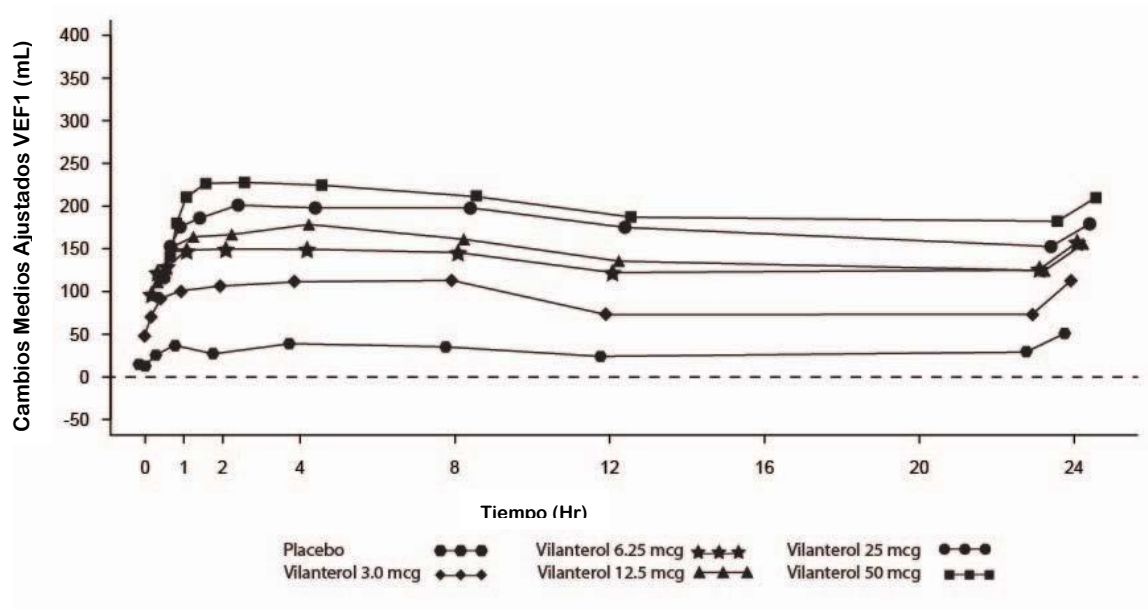
Día 7



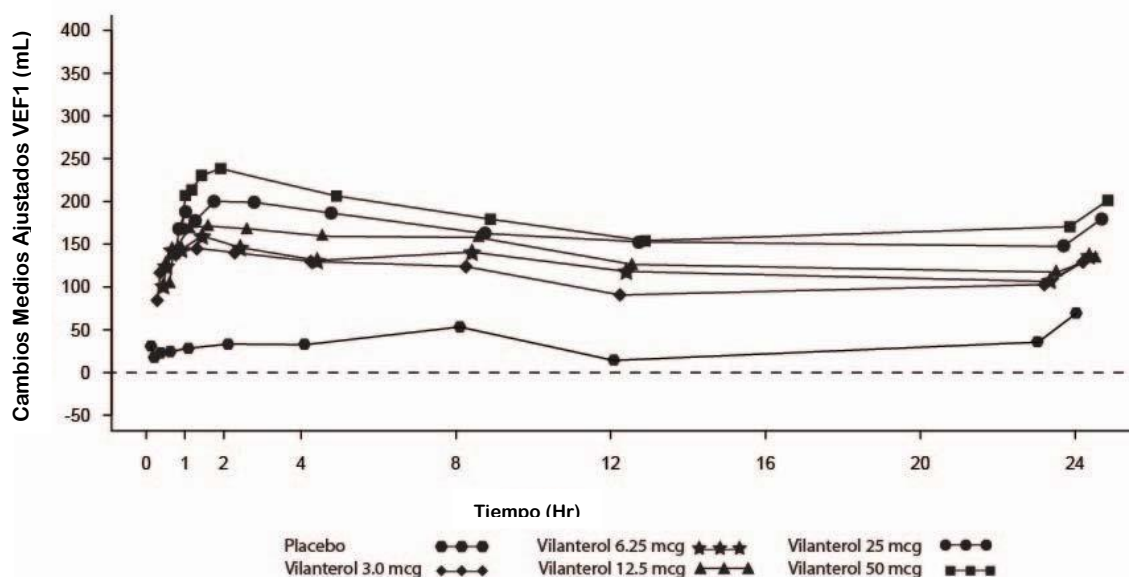
Vilanterol: La selección de dosis de vilanterol para la EPOC se sustentó en un estudio de 28 días, aleatorizado, doble ciego, controlado con placebo, de grupos paralelos, en el que se evaluaron 5 dosis de vilanterol (3 a 50 mcg) o placebo administrados en la mañana a 602 pacientes con EPOC. Los resultados mostraron aumentos desde el basal del VEF₁ dosis dependientes en el día 1 y el día 28 (Figura 4).

Figura 4. Variación Promedio de Mínimos Cuadrados respecto a la Basal en el VEF₁ Seriado después de la Dosis (mL) en los Días 1 y 28

Día 1



Día 28



Las diferencias en el VEF₁ nadir después del Día 28 respecto a la basal para el caso de placebo, y para las dosis de 3-, 6,25-, 12,5-, 25-, y 50-mcg, fueron 29 mL (IC 95%: -8, 66), 120 mL (IC 95%: 83, 158), 127 mL (IC 95%: 90, 164), 138 mL (IC 95%: 101, 176), 166 mL (IC 95%: 129, 203), y 194 mL (IC 95%: 156, 231), respectivamente. Estos resultados apoyaron la evaluación de vilanterol de 25 mcg en los estudios confirmatorios de EPOC.

En los estudios de rango de dosificación en pacientes con asma se evaluaron dosis de 3 a 50 mcg y 12,5 mcg una vez al día, versus 6,25 mcg con frecuencia de dosis de dos veces al día. Estos resultados apoyaron la selección de la dosis de vilanterol de 25 mcg una vez al día para la posterior evaluación en los estudios confirmatorios.

Estudios Confirmatorios

Función pulmonar

El programa de desarrollo clínico para **ANORO ELLIPTA** incluyó dos estudios de 6 meses, aleatorizados, doble ciego, controlados con placebo y de grupos paralelos; dos estudios de 6 meses con control activo; y dos estudios cruzados de 12 semanas, en pacientes con EPOC, diseñados para evaluar la eficacia de **ANORO ELLIPTA** en la función pulmonar. En los estudios de 6 meses se trató a 4.733 pacientes que tenían un diagnóstico clínico de EPOC, tenían 40 o más años de edad, con historia de tabaquismo ≥ 10 paquetes año, un VEF₁ post albuterol $\leq 70\%$ de los valores normales pronosticados, y una razón de VEF₁ /CVF $< 0,7$, y una puntuación modificada del Medical Research Council (mMRC) ≥ 2 . De los 4.713 pacientes incluidos en el análisis de eficacia, el 68% eran hombres y el 84% eran blancos. Tenían un promedio de 63 años de edad y una historia de tabaquismo promedio de 45 paquetes año, con el 50% identificados como fumadores aún activos. En la pesquisa (*screening*), el porcentaje de VEF₁ predicho postbroncodilatador promedio fue de 48% (rango: 13% a 76%), la razón VEF₁/CVF postbroncodilatador promedio fue de 0,47 (rango: 0,13 a 0,78), y el porcentaje promedio de reversibilidad fue de 14% (rango: -36% a 109%).

El estudio 1 (NCT #01313650) – evaluó **ANORO ELLIPTA** (umeclidinio/vilanterol de 55 mcg/22mcg), umeclidinio de 55 mcg, vilanterol de 22 mcg, y placebo. El principal efecto a medir (*primary endpoint*) fue la variación respecto a la basal en el VEF₁ nadir (antes de la dosis) en el día 169 (definido como el promedio de los valores de VEF₁ obtenidos a las 23 y 24 horas después de la dosis anterior en el día 168), en comparación con placebo, umeclidinio de 62,5 mcg y vilanterol de 25 mcg. Se analizó la comparación de ANORO ELLIPTA con umeclidinio de 62,5 mcg y vilanterol de 25 mcg para evaluar la contribución de los componentes individuales en **ANORO ELLIPTA**. **ANORO ELLIPTA** demostró un aumento mayor en el cambio promedio respecto a la basal en el VEF₁ nadir (antes de la dosis) respecto a placebo, umeclidinio de 55 mcg y vilanterol de 22 mcg (Tabla 2).

Tabla 2. Variación Promedio de Mínimos Cuadrados respecto a Basal VEF₁ Nadir (mL) en el Día 169 en el Universo de Individuos con intención de Tratar

Tratamiento	n	VEF ₁ Nadir (mL) en Día 169			
		Diferencia respecto a			
		Placebo (IC 95%) n = 280	Umeclidinio 62,5 mcg ^a (IC 95%) n = 418	Vilanterol 25 mcg ^a (IC 95%) n = 421	
ANORO ELLIPTA	413	167 (128, 207)	52 (17, 87)	95 (60, 130)	

n = Número de individuos con intención de tratar

^a Los componentes de umeclidinio y vilanterol utilizaron el mismo inhalador y excipientes que **ANORO ELLIPTA**.

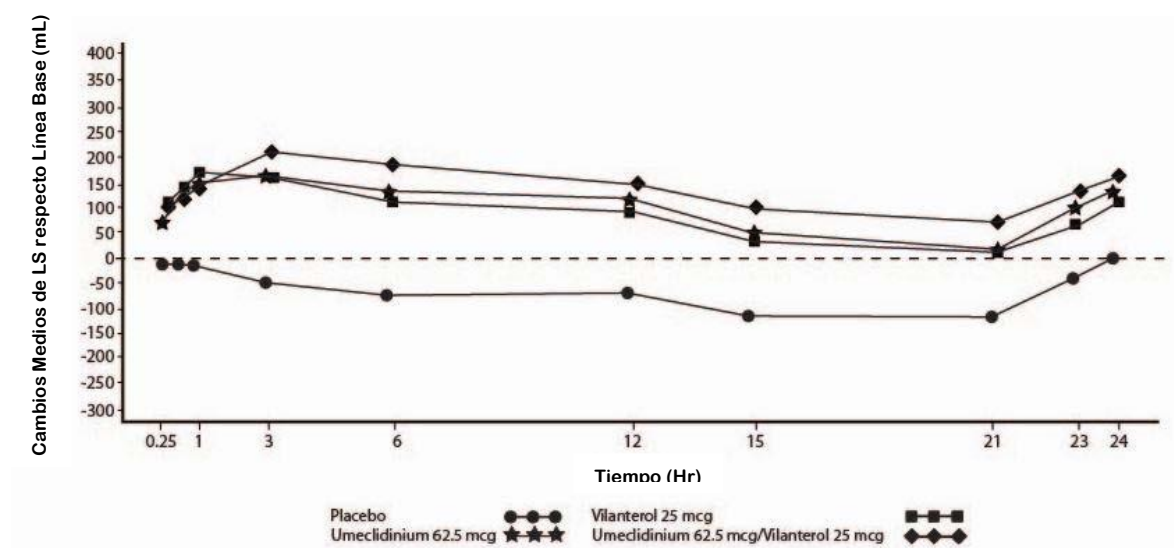
El Estudio 2 (NCT #01313637) tuvo un diseño similar al del Estudio 1, pero evaluó umeclidinio/vilanterol de 125 mcg/25 mcg, umeclidinio de 125 mcg, vilanterol de 25 mcg, y placebo. Los resultados de umeclidinio/vilanterol de 125 mcg/25 mcg en el Estudio 2 fueron similares a los observados en **ANORO ELLIPTA** en el Estudio 1.

Los resultados de los 2 estudios con control activo y los dos estudios de 12 semanas proporcionaron un sustento adicional en cuanto a la eficacia de ANORO ELLIPTA en términos de cambio respecto a la basal en el VEF₁ nadir en comparación con los componentes de un solo ingrediente y placebo.

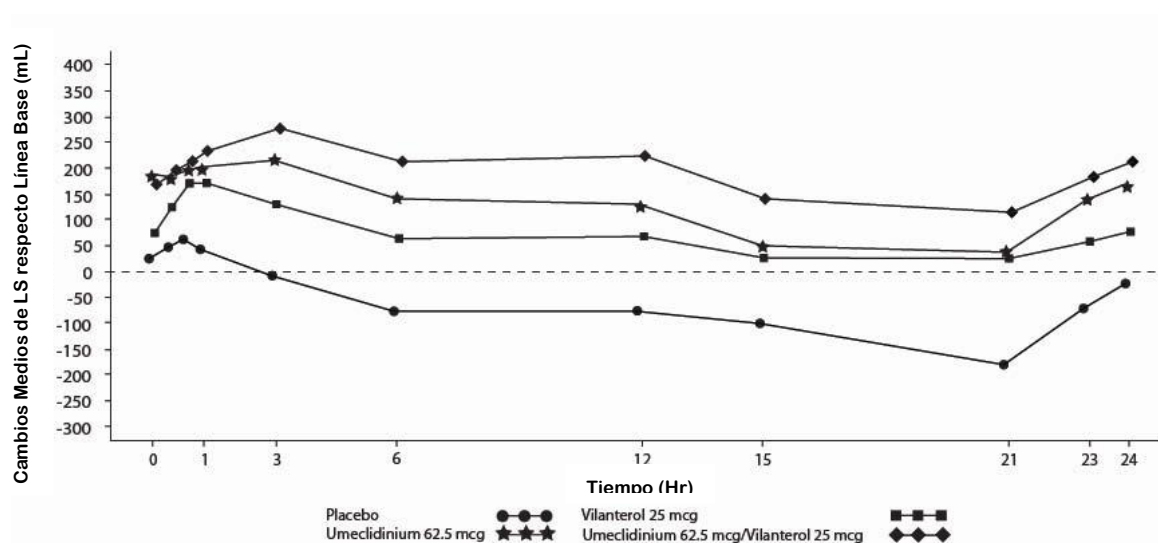
Se realizaron evaluaciones espirométricas seriadas durante el intervalo de dosificación de 24 horas en un subgrupo de pacientes (n = 197) en los Días 1, 84 y 168 en el Estudio 1. En la Figura 5 se muestran los resultados del Estudio 1 en el Día 1 y el Día 168.

Figura 5. Variación Promedio de Mínimos Cuadrados respecto a Basal en VEF₁ (mL) en el Tiempo (0-24 h) en Días 1 y 168 (Subgrupo Poblacional de Estudio 1)

Día 1



Día 168



El VEF₁ máximo (*peak*) se definió como VEF₁ máximo registrado dentro de las 6 horas después de la dosis del medicamento de prueba en los Días 1, 28, 84 y 168 (mediciones registradas a los 15 y 30 minutos, y a las 1, 3, y 6 horas). La mejoría máxima (*peak*) promedio del VEF₁ respecto a la basal para **ANORO ELLIPTA** en comparación con placebo en los Días 1 y 168 fue de 167 y 224 ml, respectivamente. El tiempo medio para el comienzo del efecto en el Día 1, definido como un incremento de 100 ml respecto a la basal del VEF₁, fue de 27 minutos en los sujetos que recibieron **ANORO ELLIPTA**.

Exacerbaciones

En el Estudio 6 (NCT # 02164513), un total de 10.355 sujetos con EPOC con un historial de 1 o más exacerbaciones moderadas o graves en los 12 meses anteriores fueron aleatorizados (1:2:2) para recibir **ANORO ELLIPTA** (n = 2.070) , furoato de fluticasona/umeclidinio/vilanterol 100 mcg/62.5 mcg/25 mcg (n = 4.151), o furoato de fluticasona / vilanterol 100 mcg / 25 mcg (n = 4.134) administrado una vez al día en un ensayo de 12 meses. Los datos demográficos de la población en todos los tratamientos fueron: edad media de 65 años, 77% blancos, 66% hombres y un historial de tabaquismo promedio de 46.6 paquetes por año, con un 35% identificado como fumadores actuales. Al ingreso del estudio, los medicamentos para la EPOC más comunes fueron ICS + anticolinérgico + LABA (34%), ICS + LABA (26%), anticolinérgico + LABA (8%) y anticolinérgico (7%). El porcentaje promedio de VEF1 pronosticado después del broncodilatador fue del 46% (desviación estándar: 15%), el índice de VEF1 / CVF post broncodilatador promedio fue del 0,47 (desviación estándar: 0,12) y el porcentaje de reversibilidad promedio fue del 10% (rango: -59% a 125%).

El criterio de valoración principal fue la tasa anual de exacerbaciones moderadas y severas durante el tratamiento en sujetos tratados con furoato de fluticasona / umeclidinio / vilanterol en comparación con las combinaciones de dosis fijas de furoato de fluticasona / vilanterol y **ANORO ELLIPTA**. Las exacerbaciones se definieron como el empeoramiento de 2 o más síntomas principales (disnea, volumen de esputo y purulencia del esputo) o empeoramiento de cualquier síntoma principal junto con cualquiera de los siguientes síntomas menores: dolor de garganta, resfriados (secreción nasal y/o congestión nasal), fiebre sin otra causa y aumento de tos o sibilancias durante al menos 2 días consecutivos. Se consideró que las exacerbaciones eran de gravedad moderada si se requería tratamiento con corticosteroides sistémicos y/o antibióticos y se consideraron graves si resultaban en hospitalización o muerte.

Contribución del umeclidinio en las exacerbaciones de la EPOC: la evidencia de eficacia para **ANORO ELLIPTA** en las exacerbaciones de la EPOC se estableció por la eficacia del componente umeclidinio del furoato de fluticasona/umeclidinio/vilanterol en el estudio 6. El tratamiento con furoato de fluticasona/umeclidinio/vilanterol estadísticamente, redujo significativamente la tasa anual de de exacerbaciones moderadas / severas durante el tratamiento en un 15% en comparación con furoato de fluticasona / vilanterol (Tabla 3). También se observó una reducción en el riesgo de exacerbación moderada / severas durante el tratamiento (medida por el tiempo hasta el primero) para la misma comparación. No se espera que el beneficio de umeclidinio en las exacerbaciones disminuya cuando se combina con vilanterol en **ANORO ELLIPTA**.

Exacerbaciones de ANORO ELLIPTA y EPOC: en el estudio 6, el análisis de eficacia primario de la tasa de exacerbaciones moderadas / severas, el tratamiento con furoato de fluticasona/umeclidinio/vilanterol estadísticamente redujo significativamente la tasa anual de exacerbaciones moderadas/severas durante el tratamiento en un 25% en comparación con **ANORO ELLIPTA** (Tabla 3).

Tabla 3. Exacerbaciones moderadas y severas de la enfermedad pulmonar obstructiva crónica (Estudio 6)a

Tratamiento	n	Tasa media anual (exacerbaciones/año)	FF/UMEC/VI Ratio de tasa vs comparador (95% CI)	% Reducción en la tasa de exacerbación (95% CI)	Valor P
FF/UMEC/VI	4.145	0,91			
FF/VI	4.133	1,07	0,85 (0,80, 0,90)	15 (10, 20)	P<0,001
ANORO ELLIPTA	2.069	1,21	0,75 (0,70, 0,81)	25 (19, 30)	P<0,001

FF / UMEC / VI = Furoato de fluticasona / umeclidinio / vilanterol 100 mcg / 62.5 mcg / 25 mcg,

FF / VI = Furoato de fluticasona / vilanterol 100 mcg / 25 mcg,

ANORO ELLIPTA = Umeclidinio / vilanterol 62,5 mcg / 25 mcg.

^aLos análisis durante el tratamiento excluyeron los datos de exacerbación recopilados después de la interrupción del tratamiento del estudio.

Datos de seguridad preclínica

Carcinogénesis, Mutagénesis, Alteración de la Fertilidad

No se realizaron estudios de carcinogénesis, mutagénesis o alteración de la fertilidad con **ANORO ELLIPTA**; sin embargo, existen estudios disponibles de los componentes individuales, umeclidinio y vilanterol, descritos a continuación.

Umeclidinio: Umeclidinio no produjo aumentos en la incidencia de tumores a partir del tratamiento, en estudios de inhalación de 2 años en ratas y ratones a dosis de hasta 137 y 295/200 mcg/kg/día (machos/hembras), respectivamente (aproximadamente 20 y 25/20 veces la MRHDID de adultos, en base al AUC, respectivamente).

Umeclidinio dio negativo en las siguientes pruebas de genotoxicidad: prueba de Ames *in vitro*, prueba de linfoma de ratón *in vitro* y prueba de micronúcleos de médula ósea de ratón *in vivo*.

No se observó evidencia de alteración de la fertilidad en ratas macho y hembra a dosis subcutáneas de hasta 180 mcg/kg/día y a dosis inhaladas de hasta 294 mcg/kg/día, respectivamente (aproximadamente 100 y 50 veces, respectivamente, la MRHDID en adultos, en base al AUC).

Vilanterol: En un estudio de carcinogenicidad de 2 años en ratones, vilanterol provocó un aumento estadísticamente significativo en adenomas tubuloestromales ováricos en hembras, a una dosis inhalada de 29.500 mcg/kg/día (aproximadamente 7.800 veces la MRHDID en adultos, en base al AUC). No se observaron aumentos de tumores a una dosis inhalada de 615 mcg/kg/día (aproximadamente 210 veces la MRHDID en adultos, en base al AUC).

En un estudio de carcinogénesis de 2 años en ratas, vilanterol provocó aumentos estadísticamente significativos en leiomiomas mesoováricos en hembras, y acortamiento de la latencia de tumores pituitarios a dosis inhaladas mayores o iguales a 84,4 mcg/kg/día (mayores o iguales a aproximadamente 20 veces la MRHDID en adultos, en base al AUC). No se observaron tumores a una dosis inhalada de 10,5 mcg/kg/día (aproximadamente equivalente a la MRHDID en adultos, en base al AUC).

Estos hallazgos tumorales en roedores son similares a los reportados previamente para otros fármacos agonistas β adrenérgicos. Se desconoce la relevancia de estos hallazgos en el uso humano.

Vilanterol dio negativo en las siguientes pruebas de genotoxicidad: prueba de Ames *in vitro*, pruebas de micronúcleos de médula ósea de ratas *in vivo*, prueba de síntesis no programada de ADN (UDS) en ratas *in vivo*, y prueba de células embrionarias de hámster sirio (SHE) *in vitro*. Las pruebas de vilanterol en la prueba de linfoma de rata *in vitro* resultaron equívocas.

No se observó evidencia de alteración de la fertilidad en ratas macho y hembra a dosis inhaladas de vilanterol de hasta 31.500 y 37.100 mcg/kg/día, respectivamente (ambas aproximadamente 5.490 veces, la MRHDID basada en AUC).

DATOS FARMACÉUTICOS

Lista de excipientes

Lactosa monohidratada (la cual contiene proteína de la leche)
(25 miligramos de lactosa monohidratada por dosis)
Estearato de magnesio

Incompatibilidades

No se han identificado incompatibilidades.

Vida útil

La fecha de caducidad se indica en el empaque.

Vida útil durante su uso:

Después de ser retirado de la bandeja blíster, el producto puede ser almacenado durante un período máximo de 6 semanas.

Anote en el espacio proveído en la etiqueta la fecha en que debe desechar el inhalador. La fecha se debe agregar tan pronto como el inhalador se ha extraído de la bandeja.

Precauciones especiales para su almacenamiento

Almacenar a menos de 30°C. Si se almacena en el refrigerador, permita que el inhalador recupere la temperatura ambiente por un mínimo de una hora antes de usarse.

Naturaleza y contenido del envase

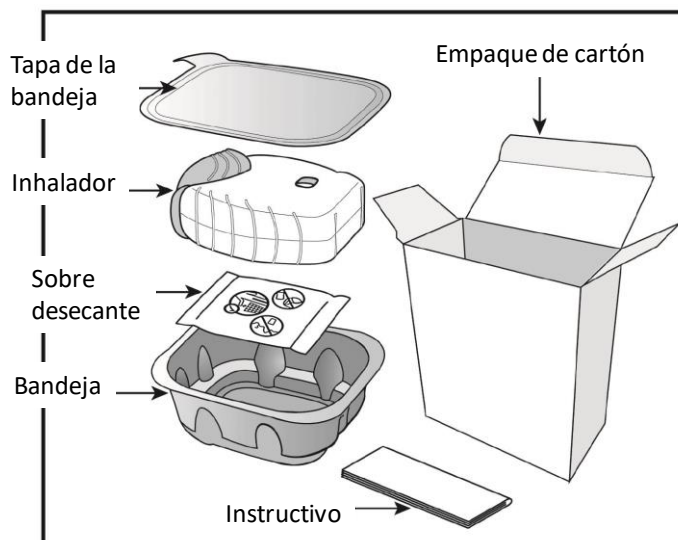
El inhalador de plástico Elipta consiste de un cuerpo de color gris claro, una tapa roja para la boquilla y un contador de dosis, empacado en una bandeja blíster de triple laminado con un sobre de desecante. La bandeja blíster está sellada con una hoja de aluminio desprendible.

El inhalador contiene 2 tiras ya sea de 7 ó 30 blísteres distribuidos de forma regular, con una tira conteniendo 62,5 microgramos de umeclidinio y la otra tira conteniendo 25 microgramos de vilanterol.

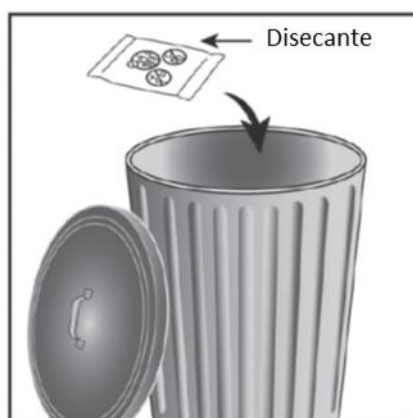
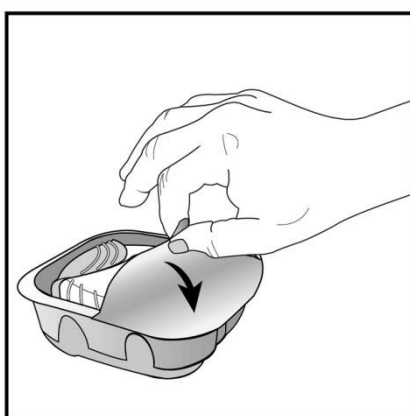
Instrucciones de uso

Cuando utilice por primera vez el inhalador Elipta, no necesita revisar que se encuentre funcionando adecuadamente y no necesita prepararlo para su uso de manera especial. Simplemente siga las instrucciones a continuación.

Su empaque de cartón del inhalador Elipta contiene



El inhalador se encuentra empacado en una bandeja. No abra la bandeja hasta que esté listo para inhalar una dosis de su medicina. Cuando esté listo para usar su inhalador, despegue la tapa para abrir la bandeja. La bandeja contiene un sobre de desecante para disminuir la humedad. Tire a la basura este sobre desecante – no lo abra, ingiera o inhale.



Al sacar el inhalador de la bandeja blíster, éste se encontrará en posición 'cerrada'. No abra el inhalador hasta que esté listo para inhalar una dosis del medicamento. Anote “Desechar” y la fecha en el espacio proveído en la etiqueta. La fecha para “Desechar” es 6 semanas a partir de la fecha en que abrió la bandeja. Después de esta fecha, no debe usar más el inhalador.

Las instrucciones paso a paso para el inhalador Ellipta de 30 (suministro para 30 días), a continuación, también aplican para el inhalador Ellipta de 7 dosis (suministro para 7 días).

a) Lea esto antes de iniciar

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

La dosis perdida se mantendrá de forma segura dentro del inhalador, pero ya no estará disponible.

No es posible tomar medicamento extra o duplicar la dosis en una inhalación accidentalmente

Contador de dosis

Esto muestra cuántas dosis de medicamento quedan en el inhalador.

Antes de que se use el inhalador, muestra exactamente 30 dosis.

El contador disminuye en 1 cada vez que se abre la tapa.

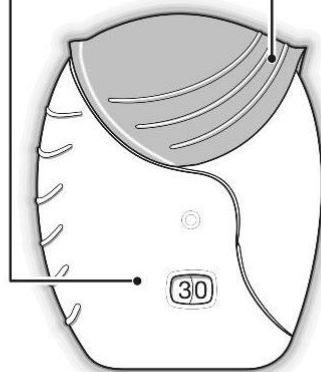
Cuando quedan menos de 10 dosis, la mitad del contador de dosis está en rojo.

Después de que haya usado la última dosis, **la mitad del contador de dosis está en rojo y se muestra el número 0.** El inhalador se encuentra vacío.

Si usted abre la tapa nuevamente, el contador de dosis cambiará de estar sólo la mitad en rojo a todo en rojo.

Tapa

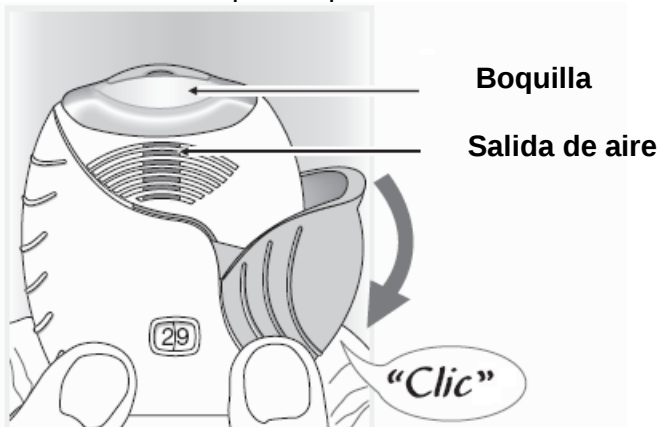
Cada vez que abre la tapa, se prepara una dosis del medicamento



b) Prepare una dosis

Espere a abrir la tapa hasta que esté listo para inhalar su dosis. No agite el inhalador.

- Deslice la tapa completamente hasta escuchar un "clic".



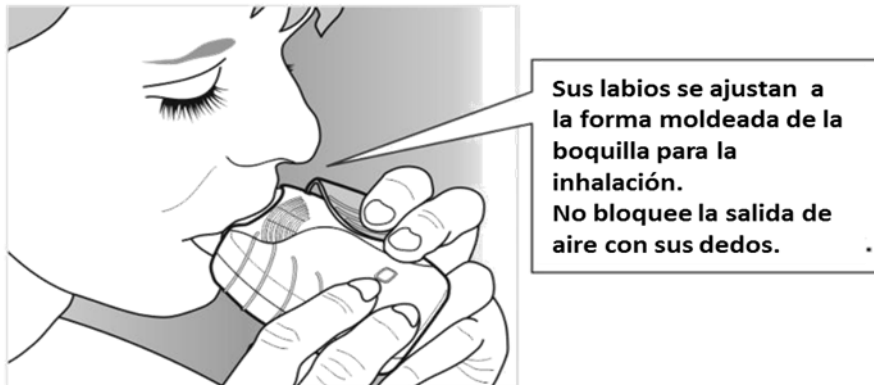
Su medicamento está listo para ser inhalado.

El contador de dosis disminuye en 1 para confirmar.

- Si el contador de dosis no disminuye conforme escucha el "clic", el inhalador no administrará el medicamento. Llévelo a su químico farmacéutico para recibir orientación.
- No agite el inhalador en ningún momento.

c) Inhale su medicamento

- Manteniendo el inhalador lejos de su boca, exhale la mayor cantidad de aire que le resulte cómodo.
No exhale dentro del inhalador.
- Coloque la boquilla entre sus labios y cierre los labios firmemente alrededor de la misma.
No bloquee la salida de aire con sus dedos.

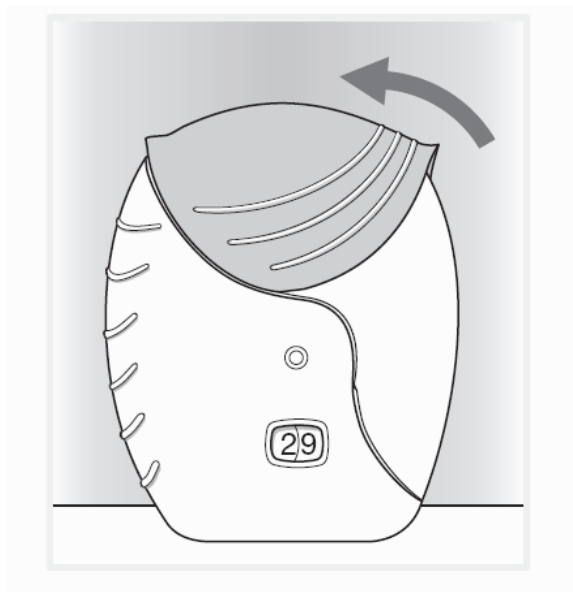


- Tome una inhalación profunda, larga y constante. Retenga el aire lo más que pueda (por lo menos 3 a 4 segundos).
- Retire el inhalador de su boca.
- Respire lenta y suavemente.

Es posible que usted no sienta el medicamento o perciba su sabor, aun cuando esté utilizando el inhalador de forma correcta.

Si desea limpiar la boquilla, utilice un pañuelo desechable seco antes de cerrar la tapa.

d) Cierre el inhalador



- Para cubrir la boquilla, deslice la tapa hacia arriba hasta donde llegue.

No todas las presentaciones están disponibles en todos los países.

Número de versión: Versión FDA 09

ANORO y *ELLIPTA* son nombres comerciales del grupo de compañías GlaxoSmithKline.
ANORO ELLIPTA fue desarrollado en colaboración con Innoviva Inc.