

ANEXO I

RESUMO DAS CARACTERÍSTICAS DO MEDICAMENTO

▼ Este medicamento está sujeito a monitorização adicional. Isto irá permitir a rápida identificação de nova informação de segurança. Pede-se aos profissionais de saúde que notifiquem quaisquer suspeitas de reações adversas. Para saber como notificar reações adversas, ver secção 4.8.

1. NOME DO MEDICAMENTO

LAVENTAIR ELLIPTA 55 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 65 microgramas de brometo de umeclidínio equivalente a 55 microgramas de umeclidínio e 22 microgramas de vilanterol (como trifenatato). Isto corresponde a um recipiente unidose de 74,2 microgramas de brometo de umeclidínio equivalente a 62,5 microgramas de umeclidínio e 25 microgramas de vilanterol (como trifenatato).

Excipiente com efeito conhecido

Cada dose administrada contém aproximadamente 25 mg de lactose (na forma mono-hidratada).

Lista completa de excipientes, ver secção 6.1.

3. FORMA FARMACÉUTICA

Pó para inalação em recipiente unidose (pó para inalação).

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

4. INFORMAÇÕES CLÍNICAS

4.1 Indicações terapêuticas

LAVENTAIR ELLIPTA está indicado como tratamento broncodilatador de manutenção para aliviar os sintomas em doentes adultos com doença pulmonar obstrutiva crónica (DPOC).

4.2 Posologia e modo de administração

Posologia

Adultos

A dose recomendada é uma inalação de LAVENTAIR ELLIPTA 55/22 microgramas uma vez por dia.

LAVENTAIR ELLIPTA deve ser administrado à mesma hora do dia todos os dias para manter a broncodilatação. A dose máxima é uma inalação de LAVENTAIR ELLIPTA 55/22 microgramas uma vez por dia.

Populações especiais

Doentes idosos

Não é necessário ajustar a dose em doentes com mais de 65 anos.

Compromisso renal

Não é necessário ajustar a dose em doentes com compromisso renal.

Compromisso hepático

Não é necessário ajustar a dose em doentes com compromisso hepático ligeiro a moderado. A utilização de LAVENTAIR ELLIPTA não foi estudada em doentes com compromisso hepático grave e deve ser utilizado com precaução.

População pediátrica

Não existe utilização relevante de LAVENTAIR ELLIPTA na população pediátrica (com menos de 18 anos de idade) para a indicação de DPOC.

Modo de administração

LAVENTAIR ELLIPTA destina-se apenas a administração por via inalatória.

As seguintes instruções para o inalador de 30 doses (quantidade para 30 dias) também se aplicam ao inalador de 7 doses (quantidade para 7 dias).

O inalador ELLIPTA contém um recipiente unidose e está pronto a utilizar.

O inalador está embalado numa bandeja contendo uma saqueta 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.

O inalador estará na posição ‘fechado’ quando é retirado pela primeira vez da bandeja selada. 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.

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.

Instruções para utilização:

a) 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 dose para confirmar. Se o contador de doses não contar menos 1 quando ouvir o “clique”, o inalador não irá fornecer a dose e deve ser levado de volta a um farmacêutico para aconselhamento.

b) Como inalar o medicamento

O inalador deve ser segurado longe da boca expirando tanto quanto seja confortável. Mas não expirar para dentro do inalador.

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

- Respirar fundo uma vez, de forma estável e prolongada. Esta respiração deve ser sustida durante o tempo que for possível (pelo menos 3–4 segundos).

- Remover o inalador da boca.
- Expirar lenta e suavemente.

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

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

c) **Fechar o inalador**

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

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

Asma

Umeclidínio/vilanterol não deve ser utilizado em doentes com asma uma vez que não foi estudado nesta população de doentes.

Broncospasmo paradoxal

A administração de umeclidínio/vilanterol pode produzir broncospasmo paradoxal que pode colocar a vida em risco. O tratamento com umeclidínio/vilanterol deve ser suspenso imediatamente se ocorrer broncospasmo paradoxal e uma terapêutica alternativa instituída conforme o necessário.

Não se destina a utilização aguda

Umeclidínio/vilanterol não está indicado para o tratamento de episódios agudos de broncospasmo.

Deterioração da doença

O aumento da utilização de broncodilatadores de curta duração de ação para alívio dos sintomas indica deterioração do controlo. Na eventualidade de deterioração da DPOC durante o tratamento com umeclidínio/vilanterol, deve realizar-se uma reavaliação ao doente e ao regime de tratamento da DPOC.

Efeitos cardiovasculares

Podem ser vistos efeitos cardiovasculares, tais como arritmias cardíacas por ex., fibrilhação auricular e taquicardia, após a administração de antagonistas dos recetores muscarínicos e simpaticomiméticos, incluindo umeclidínio/vilanterol. Os doentes com doença cardiovascular significativa não controlada clinicamente foram excluídos dos estudos clínicos. Como tal, umeclidínio/vilanterol deve ser utilizado com precaução em doentes com doença cardiovascular grave.

Atividade antimuscarínica

Umeclidínio/vilanterol deve ser utilizado com precaução em doentes com retenção urinária ou com glaucoma de ângulo fechado, de forma consistente com a sua atividade antimuscarínica.

Hipocaliemia

Os agonistas beta₂ adrenérgicos podem produzir hipocaliemia significativa em alguns doentes, que tem o potencial para produzir efeitos adversos cardiovasculares. A diminuição no potássio sérico é normalmente transitória, não necessitando de suplementação.

Não foram observados efeitos clinicamente relevantes de hipocaliemia em estudos clínicos com umeclidínio/vilanterol na dose terapêutica recomendada. Deve tomar-se precaução quando umeclidínio/vilanterol é utilizado com outros medicamentos que também têm o potencial para causar hipocaliemia (ver seção 4.5).

Hiperglicemia

Os agonistas beta₂ adrenérgicos podem produzir hiperglicemia transitória em alguns doentes.

Não foram observados efeitos clinicamente relevantes na glicose plasmática em estudos clínicos com umeclidínio/vilanterol na dose terapêutica recomendada. Após o início do tratamento com umeclidínio/vilanterol, a glicose plasmática deve ser cuidadosamente monitorizada em doentes diabéticos.

Condições coexistentes

Umeclidínio/vilanterol deve ser utilizado com precaução em doentes com perturbações convulsivas ou tirotoxicose e em doentes que respondem involuntariamente a agonistas beta₂ adrenérgicos.

Excipientes

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

4.5 Interações medicamentosas e outras formas de interação

Bloqueadores beta-adrenérgicos

Medicamentos contendo bloqueadores beta-adrenérgicos podem enfraquecer ou antagonizar o efeito dos agonistas beta₂ adrenérgicos, como vilanterol. O uso concomitante de bloqueadores beta-adrenérgicos seletivos ou não-seletivos deve ser evitado a não ser que existam razões de força maior para a sua utilização.

Interações metabólicas e de transportadores

O vilanterol é um substrato do citocromo P450 3A4 (CYP3A4). A administração concomitante de inibidores potentes do CYP3A4 (por ex., cetoconazol, claritromicina, itraconazol, ritonavir, telitromicina) pode inibir o metabolismo do, e aumentar a exposição sistêmica ao, vilanterol. A administração concomitante com cetoconazol (400 mg) em voluntários saudáveis aumentou a AUC_(0-t) e a C_{max} médias do vilanterol em 65% e 22%, respectivamente. O aumento na exposição do vilanterol não foi associado com um aumento nos efeitos sistêmicos relacionados com o agonista beta-adrenérgico na frequência cardíaca, no potássio sanguíneo ou no intervalo QT (corrigido utilizando o método Fridericia). Aconselha-se precaução quando se administra concomitantemente umeclidínio/vilanterol com cetoconazol e outros inibidores potentes conhecidos do CYP3A4, uma vez que existe potencial para uma exposição sistêmica aumentada ao vilanterol, o que pode levar a um aumento no potencial para reações adversas. Verapamil, um inibidor moderado do CYP3A4, não afetou significativamente a farmacocinética do vilanterol.

O umeclidínio é um substrato do citocromo P450 2D6 (CYP2D6). A farmacocinética em estado estacionário do umeclidínio foi avaliada em voluntários saudáveis sem CYP2D6 (metabolizadores pobres). Não foi observado nenhum efeito na AUC ou na C_{max} do umeclidínio com uma dose 8 vezes mais elevada. Foi observado um aumento de aproximadamente 1,3 vezes na AUC do umeclidínio com uma dose 16 vezes superior sem nenhum efeito na C_{max} do umeclidínio. Com base na magnitude destas alterações, não se espera nenhuma interação medicamentosa clinicamente relevante quando umeclidínio/vilanterol é administrado concomitantemente com inibidores do CYP2D6 ou quando se administra a doentes geneticamente deficientes na atividade do CYP2D6 (metabolizadores pobres).

Tanto o umeclidínio como o vilanterol são substratos do transportador da glicoproteína P (gp-P). O efeito do inibidor moderado da gp-P verapamil (240 mg uma vez por dia), foi avaliado na farmacocinética em estado estacionário do umeclidínio e do vilanterol, em voluntários saudáveis. Não foi observado nenhum efeito do verapamil na C_{max} do umeclidínio ou do vilanterol. Foi observado um aumento de aproximadamente 1,4 vezes na AUC do umeclidínio, sem nenhum efeito na AUC do vilanterol. Com base na magnitude destas alterações, não se espera nenhuma interação medicamentosa clinicamente relevante quando umeclidínio/vilanterol é administrado concomitantemente com inibidores da gp-P.

Outros antimuscarínicos e simpaticomiméticos

A administração concomitante de umeclidínio/vilanterol com outros antagonistas muscarínicos de ação prolongada, agonistas beta₂ adrenérgicos de ação prolongada ou medicamentos que contenham qualquer um destes agentes, não foi estudada e não é recomendada uma vez que pode potenciar reações adversas conhecidas do antagonista muscarínico ou do agonista beta₂ adrenérgico inalado (ver secções 4.4 e 4.9).

Hipocaliemia

O tratamento hipocaliémico concomitante com derivados da metilxantina, esteroides ou diuréticos não-poupadores de potássio pode potenciar o possível efeito hipocaliémico dos agonistas beta₂ adrenérgicos, pelo que deve ser usado com precaução (ver secção 4.4).

Outros medicamentos para a DPOC

Embora não tenham sido realizados estudos formais de interação medicamentosa *in vivo*, umeclidínio/vilanterol para inalação tem sido utilizado concomitantemente com outros medicamentos para a DPOC incluindo broncodilatadores simpaticomiméticos de curta duração de ação e corticosteroides para inalação sem evidência clínica de interações medicamentosas.

4.6 Fertilidade, gravidez e aleitamento

Gravidez

A quantidade de dados sobre a utilização de umeclidínio/vilanterol em mulheres grávidas, é inexistente. Os estudos em animais revelaram toxicidade reprodutiva em exposições que não são clinicamente relevantes após a administração de vilanterol (ver secção 5.3).

Umeclidínio/vilanterol só deve ser utilizado durante a gravidez apenas se o benefício esperado para a mãe justificar o potencial risco para o feto.

Amamentação

Desconhece-se se o umeclidínio ou o vilanterol são excretados no leite humano. Contudo, outros agonistas beta₂ adrenérgicos são detetados no leite materno. Não pode ser excluído qualquer risco para os recém-nascidos/lactentes. Tem que ser tomada uma decisão sobre a suspensão da amamentação ou a suspensão da terapêutica com umeclidínio/vilanterol tendo em conta o benefício da amamentação para a criança e o benefício da terapêutica para a mulher.

Fertilidade

Não existem dados sobre os efeitos de umeclidínio/vilanterol na fertilidade humana. Os estudos em animais não revelaram qualquer efeito de umeclidínio ou vilanterol na fertilidade.

4.7 Efeitos sobre a capacidade de conduzir e utilizar máquinas

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

4.8 Efeitos indesejáveis

Resumo do perfil de segurança

A reação adversa mais frequentemente notificada com umeclidínio/vilanterol foi nasofaringite (9%).

Resumo em tabela das reações adversas

O perfil de segurança de LAVENTAIR ELLIPTA baseia-se na experiência de segurança com umeclidínio/vilanterol e nos componentes individuais do programa de desenvolvimento clínico incluindo 6.855 doentes com DPOC e a partir das notificações espontâneas. O programa de desenvolvimento clínico incluiu 2.354 doentes que receberam umeclidínio/vilanterol uma vez por dia, em estudos clínicos de Fase III de 24 semanas ou mais, dos quais 1.296 doentes receberam a dose recomendada de 55/22 microgramas em estudos de 24 semanas, 832 doentes receberam uma dose mais elevada de 113/22 microgramas em estudos de 24 semanas e 226 doentes receberam 113/22 microgramas num estudo de 12 meses.

As frequências atribuídas às reações adversas listadas na tabela abaixo incluem taxas de incidência brutas observadas na integração de cinco estudos de 24 semanas e no estudo de segurança de 12 meses.

A frequência de reações adversas é definida utilizando a seguinte convenção: 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 ($< 1/10.000$) e desconhecido (não pode ser calculado a partir dos dados disponíveis).

Classes de Sistemas de Órgãos	Reações adversas	Frequência
Infeções e infestações	Infeção do trato urinário Sinusite Nasofaringite Faringite Infeção do trato respiratório superior	Frequentes Frequentes Frequentes Frequentes Frequentes
Doenças do sistema imunitário	Reações de hipersensibilidade incluindo: Erupção cutânea Anafilaxia, angioedema e urticária	Pouco frequentes Raros
Doenças do sistema nervoso	Cefaleia Tremor Disgeusia Tonturas	Frequentes Pouco frequentes Pouco frequentes Desconhecido
Afeções oculares	Visão turva Glaucoma Pressão intraocular aumentada	Raros Raros Raros
Doenças cardíacas	Fibrilhação auricular Taquicardia supraventricular Ritmo idioventricular Taquicardia Extra-sístoles supraventriculares Palpitações	Pouco frequentes Pouco frequentes Pouco frequentes Pouco frequentes Pouco frequentes Pouco frequentes
Doenças respiratórias, torácicas e do mediastino	Tosse Dor orofaríngea Disfonia Broncospasmo paradoxal	Frequentes Frequentes Pouco frequentes Raros
Doenças gastrointestinais	Obstipação Boca seca	Frequentes Frequentes
Afeções dos tecidos cutâneos e subcutâneos	Erupção cutânea	Pouco frequentes
Doenças renais e urinárias	Retenção urinária Disúria Obstrução da saída da bexiga	Raros Raros Raros

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

Uma sobredosagem com umeclidínio/vilanterol irá provavelmente produzir sinais e sintomas devido às ações dos componentes individuais, consistentes com as reações adversas conhecidas dos antagonistas muscarínicos de inalação (por ex., boca seca, perturbação da acomodação visual e taquicardia) ou aquelas com sobredosagem de outros agonistas beta₂ adrenérgicos (por ex., arritmias, tremor, cefaleia, palpitações, náuseas, hiperglicemia e hipocaliemia).

Se ocorrer sobredosagem, o doente deve ser tratado com monitorização de suporte apropriada conforme o necessário.

5. PROPRIEDADES FARMACOLÓGICAS

5.1 Propriedades farmacodinâmicas

Grupo farmacoterapêutico: Fármacos para as doenças das vias respiratórias obstrutivas, adrenérgicos em associação com anticolinérgicos incluindo associações triplas com corticosteroides, código ATC: R03AL03

Mecanismo de ação

Umeclidínio/vilanterol é uma associação de antagonista dos recetores muscarínicos de ação prolongada/agonista beta₂ adrenérgico de ação prolongada (LAMA/LABA) para inalação. Após inalação oral ambos os compostos atuam localmente nas vias respiratórias para produzir broncodilatação por mecanismos separados.

Umeclidínio

O umeclidínio é um antagonista dos recetores muscarínicos de ação prolongada (também referido como um anticolinérgico). É um derivado da quinuclidina com atividade ao longo de múltiplos subtipos de recetores muscarínicos. O umeclidínio exerce a sua atividade broncodilatadora inibindo competitivamente a ligação da acetilcolina com os recetores muscarínicos no músculo liso das vias respiratórias. Demonstra uma reversibilidade lenta no subtipo do recetor muscarínico M₃ humano *in vitro* e uma longa duração de ação *in vivo* quando administrado diretamente nos pulmões em modelos pré-clínicos.

Vilanterol

O vilanterol é um agonista seletivo dos recetores beta₂ adrenérgicos, de ação prolongada (agonista beta₂ adrenérgico).

Os efeitos farmacológicos dos agonistas beta₂ adrenérgicos, incluindo o 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 a inibição da libertação de mediadores de hipersensibilidade imediata de células, especialmente dos mastócitos.

Efeitos farmacodinâmicos

Em estudos de Fase III, com a duração de 6 meses, umeclidínio/vilanterol forneceu melhorias clinicamente significativas sobre o placebo na função pulmonar (como medido pelo volume expiratório forçado num segundo [FEV₁]) durante 24 horas após uma administração uma vez por dia, que foram evidentes nos 15 minutos após a administração da primeira dose (melhoria sob o placebo de 112 ml (p < 0,001 *). As melhorias médias do FEV₁ nas primeiras 6 horas após a dose relativamente ao placebo foram de 224 ml

($p < 0,001^*$) na Semana 24. Não existe evidência de taquifilaxia no efeito de LAVENTAIR ELLIPTA ao longo do tempo.

Eletrofisiologia cardíaca

O efeito de umeclidínio/vilanterol no intervalo QT foi avaliado num estudo QT controlado com placebo e com ativo (moxifloxacina) envolvendo uma administração uma vez por dia de 113/22 microgramas ou 500/100 microgramas de umeclidínio/vilanterol (recipiente unidose com umeclidínio oito vezes a dose recomendada e vilanterol quatro vezes a dose recomendada) durante 10 dias em 103 voluntários saudáveis. A diferença média máxima nos prolongamentos do intervalo QT (corrigido utilizando o método Fridericia, QT_cF) do placebo após a correção na linha de base foi de 4,3 (IC 90% = 2,2 a 6,4) milissegundos vista 10 minutos após a administração de 113/22 microgramas de umeclidínio/vilanterol e 8,2 (IC 90% = 6,2 a 10,2) milissegundos vista 30 minutos após a administração com 500/100 microgramas de umeclidínio/vilanterol. Como tal, não foi observado nenhum potencial pró-arritmico clinicamente relevante relacionado com os prolongamentos do intervalo QT com 113/22 microgramas de umeclidínio/vilanterol.

Foi também observado um aumento dependente da dose no batimento cardíaco. A diferença média máxima no batimento cardíaco do placebo após a correção na linha de base foi de 8,4 (IC 90% = 7,0 a 9,8) batimentos/minuto e 20,3 (IC 90% = 18,9 a 21,7) batimentos/minuto vista 10 minutos após a administração de 113/22 microgramas e 500/100 microgramas de umeclidínio/vilanterol, respetivamente.

Além disso, não foram observados efeitos clinicamente significativos no ritmo cardíaco na monitorização de Holter de 24 horas em 53 doentes com DPOC que receberam 55/22 microgramas de umeclidínio/vilanterol, uma vez por dia, num estudo de 6 meses, ou em 55 doentes que receberam 113/22 microgramas de umeclidínio/vilanterol, uma vez por dia, noutro estudo de 6 meses e em 226 doentes que receberam 113/22 microgramas, uma vez por dia, no estudo de 12 meses.

Eficácia clínica e segurança

A eficácia clínica de umeclidínio/vilanterol administrado uma vez por dia foi avaliada em oito estudos clínicos de Fase III em 6.835 doentes adultos com um diagnóstico clínico de DPOC; 5.618 doentes de cinco estudos de 6 meses (dois controlados com placebo e três controlados com o comparador ativo [tiotrópio]), 655 doentes de dois estudos de 3 meses da função pulmonar/resistência ao exercício e 562 doentes de um estudo de suporte de 12 meses.

Efeitos na função pulmonar

LAVENTAIR ELLIPTA demonstrou melhorias na função pulmonar (como definidas pela alteração desde a linha de base no FEV₁ vale) em vários estudos. Num estudo de Fase III de 6 meses, LAVENTAIR ELLIPTA demonstrou melhorias estatisticamente significativas no FEV₁ vale (objetivo de eficácia primário) na Semana 24 quando comparado com o placebo e cada componente nos braços de tratamento em monoterapia. Adicionalmente, LAVENTAIR ELLIPTA demonstrou melhorias clinicamente relevantes e estatisticamente significativas no FEV₁ vale comparado com o tiotrópio em dois dos três estudos de 6 meses com comparador ativo e melhorias numericamente superiores do tiotrópio no terceiro estudo com comparador ativo (ver Tabela 1). Não houve atenuação do efeito do broncodilatador ao longo do tempo.

Resultados sintomáticos

Falta de ar:

LAVENTAIR ELLIPTA demonstrou uma redução estatisticamente significativa e clinicamente relevante na falta de ar como avaliada por um aumento na pontuação de TDI focal na Semana 24 (objetivo de eficácia secundário chave) comparado com o placebo (ver Tabela 1). As melhorias na pontuação de TDI focal comparadas com cada componente em monoterapia e tiotrópio não foram estatisticamente significativas (ver Tabela 1).

* Foi utilizado neste estudo um procedimento de teste estatístico baixo e esta comparação estava abaixo de uma comparação que não atingiu significado estatístico. Como tal, não pode ser inferido um significado estatístico nesta comparação.

A proporção de doentes que respondeu com pelo menos a diferença mínima clinicamente significativa (DMCS) de 1 unidade na pontuação de TDI focal na Semana 24 foi superior para LAVENTAIR ELLIPTA (58%) comparado com o placebo (41%) e cada componente em monoterapia (53% para o umeclidínio e 51% para o vilanterol).

Qualidade de vida relacionada com a saúde:

LAVENTAIR ELLIPTA também demonstrou uma melhoria na qualidade de vida relacionada com a saúde avaliada usando o *St. George's Respiratory Questionnaire* (SGRQ) como indicado por uma redução na pontuação total do SGRQ à Semana 24 comparado com placebo e cada componente em monoterapia (ver Tabela 1). LAVENTAIR ELLIPTA demonstrou uma redução estatisticamente significativa na pontuação total do SGRQ comparado com o tiotrópio em um dos três estudos com comparador ativo (ver Tabela 1).

A proporção de doentes que respondeu com pelo menos a DMCS na pontuação do SGRQ (definida como uma diminuição de 4 unidades desde a linha de base) na Semana 24 foi superior para LAVENTAIR ELLIPTA (49%) comparado com o placebo (34%) e cada componente em monoterapia (44% para o umeclidínio e 48% para o vilanterol). Num estudo com comparador ativo, uma maior percentagem de doentes a receber LAVENTAIR ELLIPTA respondeu com uma melhoria clinicamente significativa na pontuação do SGRQ na Semana 24 (53%) comparado com o tiotrópio (46%). Nos outros dois estudos com comparador ativo, uma proporção semelhante de doentes atingiu pelo menos a DMCS com LAVENTAIR ELLIPTA e tiotrópio; 49% e 54% para LAVENTAIR ELLIPTA 55/22 microgramas e 52% e 55% para tiotrópio.

Utilização de medicação de emergência

LAVENTAIR ELLIPTA reduziu o uso de medicação de emergência com salbutamol ao longo das Semanas 1-24 comparado com placebo e umeclidínio (ver Tabela 1) e demonstrou, desde a linha de base, um aumento na proporção de dias em que não foi necessária nenhuma medicação de emergência (em média 11,1%) comparado com um decréscimo desde a linha de base com o placebo (em média 0,9%).

Nos três estudos de 6 meses controlados com comparador ativo, LAVENTAIR ELLIPTA reduziu a utilização de medicação de emergência com salbutamol comparado com tiotrópio, com reduções estatisticamente significativas observadas em dois dos estudos (ver Tabela 1). LAVENTAIR ELLIPTA também demonstrou, desde a linha de base, um maior aumento da proporção de dias nos quais não foi necessária nenhuma medicação de emergência em todos os três estudos (média dentro do intervalo 17,6% a 21,5%) comparado com tiotrópio (média dentro do intervalo 11,7% a 13,4%).

Tabela 1. Resultados da função pulmonar, da qualidade de vida relacionada com a saúde e sintomática na Semana 24

Comparações do tratamento com LAVENTAIR ELLIPTA 55/22 mcg	Diferença de tratamento ¹ (intervalos de confiança de 95%, valor de p)			
	FEV ₁ vale (ml)	Pontuação de TDI focal	Pontuação total do SGRQ	Utilização de medicação de emergência ³
LAVENTAIR ELLIPTA (N = 413) versus Placebo (N = 280)	167 (128, 207) <0,001	1,2 (0,7, 1,7) <0,001	-5,51 (-7,88, -3,13) <0,001*	-0,8 (-1,3, -0,3) 0,001*
LAVENTAIR ELLIPTA (N = 413) versus	52 (17, 87) 0,004	0,3 (-0,2, 0,7) 0,244	-0,82 (-2,90, 1,27) 0,441	-0,6 (-1,0, -0,1) 0,014*

* Foi utilizado neste estudo um procedimento de teste estatístico baixo e esta comparação estava abaixo de uma comparação que não atingiu significado estatístico. Como tal, não pode ser inferido um significado estatístico nesta comparação.

Umeclidínio 55 mcg (N = 418)				
LAVENTAIR ELLIPTA (N = 413) versus Vilanterol 22 mcg (N = 421)	95 (60, 130) <0,001	0,4 (-0,1, 0,8) 0,117	-0,32 (-2,41, 1,78) 0,767	0,1 (-0,3, 0,5) 0,675
LAVENTAIR ELLIPTA (N = 454) versus tiotrópio 18 mcg (N = 451) (Estudo ZEP117115)	112 (81, 144) <0,001	n/a	-2,10 (-3,61, -0,59) 0,006	-0,5 (-0,7, -0,2) <0,001
LAVENTAIR ELLIPTA (N = 207) versus tiotrópio 18 mcg (N = 203) (Estudo DB2113360)	90 (39, 141) <0,001	0,1 ² (-0,4, 0,5) 0,817	0,75 (-2,12, 3,63) 0,607	-0,7 (-1,2, -0,1) 0,022
LAVENTAIR ELLIPTA (N = 217) versus tiotrópio 18 mcg (N = 215) (Estudo DB2113374)	60 (10, 109) 0,018*		-0,17 (-2,85, 2,52) 0,904	-0,6 (-1,2, 0,0) 0,069

N = número na população com intenção de tratar

mcg = microgramas

n/a = não avaliado

1. Média dos mínimos quadrados
2. Dados agrupados do Estudo DB2113360 e Estudo DB2113374
3. Diferença no número médio de atuações por dia durante as Semanas 1-24

Uma dose superior de umeclidínio/vilanterol (113/22 microgramas) foi também estudada num estudo clínico controlado com placebo de 24 semanas e em dois dos três estudos controlados com ativo de 24 semanas. Os resultados foram semelhantes aos da dose de LAVENTAIR ELLIPTA e disponibilizaram evidências adicionais de suporte para a eficácia de LAVENTAIR ELLIPTA.

Exacerbações da DPOC

No estudo de 24 semanas, controlado com placebo em doentes com DPOC sintomática, LAVENTAIR ELLIPTA reduziu o risco de uma exacerbação moderada/grave da DPOC em 50% comparado com placebo (com base na análise do tempo até à primeira exacerbação: Taxa de Risco (TR) 0,5; IC 95%: 0,3, 0,8; p=0,004*); em 20% comparado com umeclidínio (TR 0,8; IC 95%: 0,5, 1,3; p=0,391); e em 30% comparado com vilanterol (TR 0,7; IC 95%: 0,4, 1,1; p=0,121). Dos três estudos com comparador ativo em doentes com DPOC sintomática, o risco de exacerbação moderada/grave da DPOC comparado com tiotrópio reduziu-se em 50% num dos estudos (TR 0,5; IC 95%: 0,3, 1,0; p=0,044). Nos outros dois estudos, o risco de exacerbação moderada/grave da DPOC aumentou em 20% e 90% (TR 1,2; IC 95%: 0,5, 2,6; p=0,709 e TR 1,9; IC 95%: 1,0, 3,6; p=0,062 respetivamente). Estes estudos não foram especificamente desenhados para avaliar o efeito dos tratamentos nas exacerbações da DPOC e os doentes eram retirados do estudo se ocorresse uma exacerbação.

Estudos de suporte de eficácia

Num estudo de 52 semanas, aleatorizado, com dupla ocultação (CTT116855, IMPACT), 10.355 doentes adultos com DPOC sintomática e um historial de 1 ou mais exacerbações moderadas/graves nos 12 meses anteriores foram aleatorizados (1:2:2) para receber umeclidínio/vilanterol (UMEC/VI 55/22 microgramas), furoato de fluticasona/umeclidínio/vilanterol (FF/UMEC/VI 92/55/22 microgramas) ou furoato de

fluticasona/vilanterol (FF/VI 92/22 microgramas) administrados uma vez por dia com um único inalador. O objetivo primário foi a taxa anual de exacerbações moderadas e graves durante o tratamento em indivíduos tratados com FF/UMEC/VI em comparação com FF/VI e UMEC/VI. A taxa anual média de exacerbações foi 0,91; 1,07 e 1,21 para FF/UMEC/VI, FF/VI e UMEC/VI, respetivamente.

A comparação de FF/UMEC/VI com FF/VI e UMEC/VI resultou numa redução estatisticamente significativa de 14,8% no risco de exacerbação moderada/grave (com base na análise to tempo até à primeira exacerbação) (Taxa de Risco 0,85; IC 95%: 0,80, 0,91; $p < 0,001$) e 16,0% de redução do risco de exacerbação moderada/grave, respetivamente (com base na análise to tempo até à primeira exacerbação) (Taxa de Risco 0,84; IC 95%: 0,78, 0,91; $p < 0,001$).

Resistência ao exercício e volumes pulmonares

LAVENTAIR ELLIPTA 55/22 microgramas melhorou o tempo de resistência ao exercício quando comparado com placebo, como avaliado com o *endurance shuttle walk test* (ESWT), num estudo mas não no segundo e melhorou as medições do volume pulmonar comparado com o placebo em ambos os estudos em doentes adultos com DPOC com hiperinsuflação (capacidade residual funcional [CRF] > 120%). No primeiro estudo, LAVENTAIR ELLIPTA 55/22 microgramas demonstrou melhorias estatisticamente significativas e clinicamente relevantes (com base na diferença mínima clinicamente significativa (DMCS) entre 45 a 85 segundos) sobre o placebo no tempo de tolerância ao exercício (TTE) obtido 3 horas após a posologia na Semana 12 (69,4 segundos [$p=0,003$]). Foi vista uma melhoria no TTE comparado com placebo no Dia 2 e foi mantida na Semana 6 e na Semana 12. No segundo estudo, as diferenças de tratamento no TTE entre LAVENTAIR ELLIPTA 55/22 microgramas e placebo foi de 21,9 segundos ($p=0,234$) na Semana 12.

LAVENTAIR ELLIPTA 55/22 microgramas também demonstrou melhorias estatisticamente significativas comparado com placebo na alteração desde a linha de base nas medições do volume pulmonar em vale e nas 3 horas após a dose na Semana 12 no primeiro estudo (capacidade inspiratória: 237 ml e 316 ml respetivamente, volume residual: -466 ml e -643 ml respetivamente e capacidade residual funcional: -351 ml e -522 ml respetivamente; todos $p < 0,001$). No segundo estudo, LAVENTAIR ELLIPTA 55/22 microgramas demonstrou melhorias comparado com placebo na alteração desde a linha de base nas medições do volume pulmonar em vale e nas 3 horas após a dose na Semana 12 (capacidade inspiratória: 198 ml e 238 ml respetivamente, volume residual: -295 ml e -351 ml respetivamente e capacidade residual funcional: -238 ml e -302 ml respetivamente); todos $p < 0,001$ *).

População pediátrica

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

5.2 Propriedades farmacocinéticas

Quando umeclidínio e vilanterol foram administrados em associação pela via inalatória, a farmacocinética de cada componente foi semelhante àquela observada quando cada substância ativa foi administrada separadamente. Para efeitos farmacocinéticos cada componente pode, como tal, ser considerado separadamente.

Absorção

Umeclidínio

Após a administração por inalação de umeclidínio em voluntários saudáveis, a C_{max} ocorreu em 5 a 15 minutos. A biodisponibilidade absoluta de umeclidínio por inalação foi em média 13% da dose, com uma contribuição negligenciável da absorção oral. Após doses repetidas de umeclidínio por inalação, o estado estacionário foi atingido entre 7 a 10 dias com uma acumulação de 1,5 a 1,8 vezes.

* Foi utilizado neste estudo um procedimento de teste estatístico baixo e esta comparação estava abaixo de uma comparação que não atingiu significado estatístico. Como tal, não pode ser inferido um significado estatístico nesta comparação.

Vilanterol

Após a administração por inalação de vilanterol a voluntários saudáveis, a C_{max} ocorreu em 5 a 15 minutos. A biodisponibilidade absoluta de vilanterol por inalação foi de 27%, com uma contribuição negligenciável da absorção oral. Após doses repetidas de vilanterol por inalação, o estado estacionário foi atingido após 6 dias com uma acumulação de até 2,4 vezes.

Distribuição

Umeclidínio

Após a administração intravenosa a voluntários saudáveis, o volume de distribuição médio foi de 86 litros. A ligação às proteínas plasmáticas *in vitro* no plasma humano foi em média de 89%.

Vilanterol

Após a administração intravenosa a voluntários saudáveis, o volume de distribuição médio em estado estacionário foi de 165 litros. A ligação às proteínas plasmáticas *in vitro* no plasma humano foi em média de 94%.

Biotransformação

Umeclidínio

Estudos *in vitro* demonstraram que o umeclidínio é metabolizado principalmente pelo citocromo P450 2D6 (CYP2D6) e é um substrato para o transportador da glicoproteína P (gp-P). As principais vias metabólicas para o umeclidínio são a oxidativa (hidroxilação, O-desalquilação) seguida por conjugação (glucoronidação, etc.), resultando numa gama de metabolitos com atividade farmacológica reduzida ou para os quais a atividade farmacológica não foi estabelecida. A exposição sistêmica aos metabolitos é baixa.

Vilanterol

Estudos *in vitro* demonstraram que o vilanterol é metabolizado principalmente via citocromo P450 3A4 (CYP3A4) e é um substrato para o transportador da gp-P. As principais vias metabólicas para o vilanterol são O-desalquilação numa variedade de metabolitos com atividades agonista beta₁ e beta₂ adrenérgica significativamente reduzida. Os perfis plasmáticos metabólicos após a administração oral de vilanterol num estudo radiomarcado, em humanos, foram consistentes com metabolismo de primeira passagem elevado. A exposição sistêmica aos metabolitos é baixa.

Eliminação

Umeclidínio

A depuração plasmática após a administração intravenosa foi de 151 litros/hora. Após a administração intravenosa, aproximadamente 58% da dose radiomarcada administrada (ou 73% da radioatividade recuperada) foi excretada nas fezes 192 horas após a dose. A eliminação urinária contabilizou 22% da dose radiomarcada administrada em 168 horas (27% da radioatividade recuperada). A excreção dos produtos relacionados com o fármaco nas fezes após a dosagem intravenosa indicou secreção para a bÍlis. Após a administração oral a indivíduos do sexo masculino saudáveis, a radioatividade total foi excretada principalmente nas fezes (92% da dose radiomarcada administrada ou 99% da radioatividade recuperada) 168 horas após a dose. Menos de 1% da dose oral administrada (1% da radioatividade recuperada) foi excretada na urina, sugerindo uma absorção negligenciável após a administração oral. A semivida de eliminação plasmática do umeclidínio após uma dose inalada durante 10 dias foi em média de 19 horas em voluntários saudáveis, com 3% a 4% do fármaco excretado inalterado na urina em estado estacionário.

Vilanterol

A depuração plasmática do vilanterol após a administração intravenosa foi de 108 litros/hora. Após a administração oral do vilanterol radiomarcado, a massa corporal mostrou 70% da radioatividade na urina e 30% nas fezes. A eliminação primária do vilanterol foi por metabolismo seguida por excreção dos metabolitos na urina e nas fezes. A semivida de eliminação plasmática do vilanterol após uma dose inalada durante 10 dias foi em média de 11 horas.

Características em grupos específicos de voluntários saudáveis ou doentes

Idosos

Uma análise farmacocinética populacional mostrou que a farmacocinética do umeclidínio e do vilanterol foi semelhante entre os doentes com DPOC com 65 anos ou mais velhos e naqueles com menos de 65 anos de idade.

Compromisso renal

Os doentes com compromisso renal grave não mostraram evidência de um aumento na exposição sistémica quer ao umeclidínio quer ao vilanterol (C_{\max} e AUC) após a administração de umeclidínio/vilanterol com umeclidínio duas vezes a dose recomendada e vilanterol na dose recomendada e sem evidência de ligação alterada às proteínas entre doentes com compromisso renal grave e voluntários saudáveis.

Compromisso hepático

Os doentes com compromisso hepático moderado (Classe B de Child-Pugh) não mostraram evidência de um aumento na exposição sistémica quer ao umeclidínio quer ao vilanterol (C_{\max} e AUC) após a administração de umeclidínio/vilanterol com umeclidínio duas vezes a dose recomendada e vilanterol na dose recomendada e sem evidência de ligação alterada às proteínas entre doentes com compromisso hepático moderado e voluntários saudáveis. Umeclidínio/vilanterol não foi avaliado em doentes com compromisso hepático grave.

Outras populações especiais

Uma análise farmacocinética populacional mostrou que não é necessário nenhum ajuste posológico para o umeclidínio ou o vilanterol com base no efeito da idade, raça, género, uso de corticosteroides de inalação ou peso. Um estudo em metabolizadores pobres do CYP2D6 não mostrou evidência de um efeito clinicamente significativo de polimorfismo genético do CYP2D6 na exposição sistémica ao umeclidínio.

5.3 Dados de segurança pré-clínica

Em estudos não clínicos com umeclidínio e vilanterol, sozinhos ou em associação, as descobertas foram as tipicamente associadas com a farmacologia primária quer dos antagonistas dos recetores muscarínicos quer dos agonistas beta₂ adrenérgicos respetivamente e/ou irritação local. As seguintes declarações refletem os estudos realizados nos componentes individuais.

Genotoxicidade e carcinogenicidade

O umeclidínio não foi genotóxico numa bateria padrão de estudos e não foi carcinogénico em estudos de inalação ao longo da vida em murganhos ou em ratos em exposições ≥ 26 ou ≥ 22 vezes a exposição clínica humana de 55 microgramas de umeclidínio, com base na AUC, respetivamente.

Em estudos de toxicidade genética, o vilanterol (como alfa-fenilcinamato) e o ácido trifenilacético não foram genotóxicos indicando que o vilanterol (como trifenatato) não representa um perigo genotóxico para os humanos. Consistente com descobertas para outros agonistas beta₂ adrenérgicos, 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 de tumores em ratos e murganhos com exposições 0,5 ou 13 vezes superiores à exposição clínica humana de 22 microgramas de vilanterol com base na AUC, respetivamente.

Toxicidade para a reprodução

O umeclidínio não foi teratogénico em ratos ou em coelhos. Num estudo pré- e pós-natal, a administração subcutânea de umeclidínio a ratos resultou num ganho de peso corporal maternal e num consumo de alimentos inferior e pesos corporais das crias antes do desmame ligeiramente diminuídos em mães a quem foi administrada uma dose de 180 microgramas/kg/dia (aproximadamente 80 vezes a exposição clínica humana de 55 microgramas de umeclidínio, com base na AUC).

O vilanterol não foi teratogénico em ratos. Em estudos de inalação em coelhos, o vilanterol causou efeitos semelhantes aos verificados com outros agonistas beta₂ adrenérgicos (fenda palatina, pálpebras abertas, fusão

esterno-vertebral e flexão/má rotação dos membros) em 6 vezes a exposição clínica humana com base na AUC. Quando administrado por via subcutânea, não existiram efeitos com exposições 36 vezes superiores à exposição clínica humana de 22 microgramas de vilanterol, com base na AUC.

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 acima de 30°C. Se conservado no frigorífico, permitir que o inalador regresse à temperatura ambiente pelo menos uma hora antes de ser utilizado.

Manter o inalador dentro da bandeja selada para proteger da humidade e só remover imediatamente antes da primeira utilização.

Escrever 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.

6.5 Natureza e conteúdo do recipiente

O inalador ELLIPTA consiste num corpo cinzento claro, um aplicador bucal vermelho 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 dois blisters de folha de alumínio laminada de 7 ou 30 doses.

Embalagens de inaladores de 7 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 (Ireland) Limited
12 Riverwalk
Citywest Business Campus
Dublin 24
Irlanda

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

EU/1/14/899/001
EU/1/14/899/002
EU/1/14/899/003

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

Data da primeira autorização: 08 de maio de 2014
Data da última renovação: 11 de janeiro de 2019

10. DATA DA REVISÃO DO TEXTO

19 de setembro de 2019

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