Relvar® Ellipta®
Modelo de texto de bula – Profissional de saúde

LEIA ESTA BULA ATENTAMENTE ANTES DE INICIAR O TRATAMENTO

I - IDENTIFICAÇÃO DO MEDICAMENTO

Relvar® Ellipta®
furoato de fluticasona/trifenatato de vilanterol

APRESENTAÇÃO

Relvar® é um pó para inalação por via oral composto por dois strips, sendo 1 strip com furoato de fluticasona e um strip com trifenatato de vilanterol, acondicionados em um dispositivo plástico (**Ellipta®**) que contém 14 ou 30 doses. O dispositivo **Ellipta®** é embalado em uma bandeja com tampa laminada.

Cada inalação de **Relvar® Ellipta®** 100/25 mcg fornece uma dose de 92/22 mcg de furoato de fluticasona e vilanterol.
Cada inalação de **Relvar® Ellipta®** 200/25 mcg fornece uma dose de 184/22 mcg de furoato de fluticasona e vilanterol.

USO INALATÓRIO POR VIA ORAL
USO ADULTO E PEDIÁTRICO (ACIMA DE 12 ANOS)

COMPOSIÇÃO

Cada dose contém:

Relvar® Ellipta® 100/25 mcg
furoato de fluticasona .....100 mcg
trifenatato de vilanterol (equivalente a 25 mcg de vilanterol).....40 mcg
Excipientes: lactose monoidratada e estearato de magnésio q.s.p. .....1 dose

Relvar® Ellipta® 200/25 mcg
furoato de fluticasona ..... 200 mcg
trifenatato de vilanterol (equivalente a 25 mcg de vilanterol).....40 mcg
Excipientes: lactose monoidratada e estearato de magnésio q.s.p. .....1 dose

II - INFORMAÇÕES TÉCNICAS AOS PROFISSIONAIS DE SAÚDE

1. INDICAÇÕES
Relvar® Ellipta® é indicado para o tratamento regular da asma em adultos e adolescentes com 12 anos ou mais cujo uso do produto em combinação (corticosteroide inalatório e um agonista seletivo do receptor beta$_2$ adrenérgico de ação prolongada) é apropriado:

- pacientes não adequadamente controlados com corticosteroide inalatório e quando necessário agonista seletivo do receptor beta$_2$ adrenérgico de curta ação.
- pacientes que já foram adequadamente controlados com corticosteroide inalatório e agonista beta$_2$ de ação prolongada (LABA).

Relvar® Ellipta® é indicado para o tratamento sintomático de pacientes com doença pulmonar obstrutiva crônica (DPOC) com VEF_1 ‹ 70% do normal previsto (pós-broncodilatador) e em pacientes com histórico de exacerbação.

2. RESULTADOS DE EFICÁCIA

Asma
Três estudos de fase III, randomizados, duplos-cegos (HZA106827, HZA106829 e HZA106837) de diferentes durações avaliaram a segurança e eficácia de **Relvar® Ellipta®** em pacientes adultos e adolescentes com asma persistente. Todos os indivíduos estavam usando um CI (corticoide inalatório) com ou sem beta$_2$ agonista de longa duração (LABA) por pelo menos 12 semanas antes da visita 1. No HZA106837, todos os pacientes apresentaram pelo menos uma exacerbação que exigiu tratamento com corticosteroides orais no ano que antecedeu a visita 1. HZA106827 com 12 semanas de duração, avaliou a eficácia de **Relvar® Ellipta®** 100/25 mcg [n=201] e FF (furoato de fluticasona) 100 mcg [n=205] comparado com placebo [n=203], todos administrados uma vez ao dia. HZA106829 com 24 semanas de duração, avaliou a eficácia de **Relvar® Ellipta®** 200/25 mcg [n=197] e FF 200 mcg [n=194] ambos administrados uma vez ao dia comparado com propionato de fluticasona (PF) 500 mcg duas vezes ao dia [n=195].
No HZA106827/HZA106829 os objetivos primários de eficácia foram alteração do VEF_1 basal na visita clínica (pré-broncodilatador e pós-dose) ao final do período de tratamento em todos os indivíduos e a média seriada de VEF_1 ao longo de 24 horas, pós-dose calculada em um subgrupo de indivíduos no final do período do tratamento. O percentual de períodos de 24 horas livres de resgate durante o tratamento foi um parâmetro de avaliação secundário. Resultados dos objetivos primários e secundários nesses estudos estão descritos na Tabela 1.

Tabela 1 - Resultados dos objetivos de avaliação primários e principais secundários no HZA106827 e HZA106829

Nº do Estudo	HZA106829		HZA106827	
Dose de tratamento de FF/VI* (mcg)	FF/VI 200/25 1 x ao dia em comparação a FF 200 1 x ao dia	FF/VI 200/25 1 x ao dia em comparação a PF 500 2 x ao dia	FF/VI 100/25 1 x ao dia em comparação a FF 100 1 x ao dia	FF/V1/100/25 1 x ao dia em comparação com placebo 1 x ao dia
Alterações da linha de base no VEF_1 pré-dose. Última observação realizada a termo (LOCF)				
Diferença de tratamento valor *p* (IC de 95%)	193 mL *p*<0,001 (108.277)	210 mL *p*<0,001 (127.294)	36 mL *p*=0,405 (-48.120)	172 mL *p*<0,001 (87.258)
Avaliação da média seriada do VEF_1 de 0-24 horas pós-dose				
Diferença de tratamento valor *p* (IC de 95%)	136 mL *p*=0,048 (1.270)	206 mL *p*=0,003 (73.339)	116 mL *p*=0,06 (-5.236)	302 mL *p*<0,001 (178.426)
Alteração do período basal na porcentagem de períodos de 24 horas livre de resgate				
Diferença de tratamento valor *p* (IC de 95%)	11,7% *p*<0,001 (4,9; 18,4)	6,3% *p*=0,067 (-0,4; 13,1)	10,6% *p*<0,001 (4,3; 16,8)	19,3% *p*<0,001 (13,0; 25,6)
Alteração do período basal na porcentagem de períodos de 24 horas livre de sintomas				
Diferença de tratamento valor *p* (IC de 95%)	8,4% *p*=0,010 (2,0; 14,8)	4,9% *p*=0,137 (-1,6; 11,3	12,1% *p*<0,001 (6,2; 18,1)	18,0% *p*<0,001 (12,0; 23,9)
Alteração do período basal no pico de fluxo expiratório pela manhã				
Diferença de tratamento valor *p* (IC de 95%)	33,5 L/min *p*<0,001 (25,3; 41,7)	32,9 L/min *p*<0,001 (24,8; 41,1)	14,6 L/min *p*<0,001 (7,9; 21,3)	33,3 L/min *p*<0,001 (26,5; 40,0)
Alteração do período basal no pico de fluxo expiratório à noite				
Diferença de tratamento valor *p* (IC de 95%)	30,7 L/min *p*<0,001 (22,5; 38,9)	26,2 L/min *p*<0,001 18,0; 34,3)	12,3 L/min *p*<0,001 (5,8; 18,8)	28,2 L/min *p*<0,001 (21,7; 34,8)

* FF/VI = furoato de fluticasona/vilanterol; PF = propionato de fluticasona;

HZA106837 foi um estudo com tratamentos de duração variável (de um mínimo de 24 semanas para um máximo de 76 semanas com a maioria dos pacientes tratados por pelo menos 52 semanas). No HZA106837, os pacientes foram randomizados para receber **Relvar® Ellipta®** 100/25 mcg [n=1009] ou FF 100 mcg [n=1010] ambos administrados uma vez ao dia. O objetivo primário foi o tempo para a primeira exacerbação grave da asma. Uma exacerbação grave da asma é definida como a piora do quadro de asma exigindo o uso de corticosteroides sistêmicos por pelo menos 3 dias ou internação hospitalar ou visita à emergência. A alteração média do VEF_1 pré-dose em relação ao período basal, também foi avaliada como objetivo secundário.

No HZA106837, o risco de apresentar uma exacerbação grave da asma em pacientes recebendo **Relvar® Ellipta®** 100/25 mcg foi reduzido em 20% comparado com a monoterapia de FF 100 mcg (razão de risco 0,795, *p*=0,036, IC de 95% (0,642; 0,985)). A taxa de exacerbações graves da asma por paciente por ano foi 0,19 no grupo FF 100 mcg (aproximadamente 1 em cada 5 anos) e 0,14 no grupo **Relvar® Ellipta®** 100/25 mcg (aproximadamente 1 a cada 7 anos). A razão da taxa de exacerbação para **Relvar® Ellipta®** 100/25 mcg em comparação com FF 100 mcg foi de 0,755 (IC de 95% 0,603; 0,945). Isto representa uma redução de 25% na taxa de exacerbação grave da asma para os indivíduos tratados com **Relvar® Ellipta®** 100/25 mcg comparado com FF 100 mcg (*p*=0,014). O efeito broncodilatador de 24 horas de **Relvar® Ellipta®** foi mantido ao longo do período de um ano de tratamento sem evidência de perda de eficácia (sem taquifilaxia). **Relvar® Ellipta®** 100/25 mcg demonstrou melhora consistente de 83 mL a 95 mL no VEF_1 pré-dose avaliado em 12, 36 e 52 semanas e no desfecho quando comparado com FF 100 mcg (*p*<0,001 IC de 95% 52, 126 mL). Quarenta e quatro porcento dos pacientes no grupo **Relvar® Ellipta®** 100/25 mcg foram bem controlados (ACQ7 ≤0,75) no final do tratamento comparado com 36% dos indivíduos no grupo FF 100 mcg (*p*<0,001 IC de 95% 1,23; 1,82).

Estudos em comparação à combinação salmeterol/propionato de fluticasona

Em um estudo de 24 semanas (HZA1103091) em pacientes adultos e adolescentes com asma persistente não controlada, ambos **Relvar® Ellipta®** 100/25 mcg administrado uma vez ao dia à noite e salmeterol/propionato de fluticasona (PF) 50/250 mcg administradas duas vezes ao dia demonstraram melhoras na função pulmonar em relação ao período basal. Aumentos na média de VEF_1, em relação ao período basal, de 341 mL (**Relvar® Ellipta®**) e 377 mL (salmeterol/PF) demonstraram uma melhora geral na função pulmonar ao longo de 24 horas para ambos os tratamentos. A diferença da média ajustada do tratamento de 37 mL entre os grupos não foi estatisticamente significativa (p=0,162). Para VEF_1 indivíduos no grupo furoato fluticasona/vilanterol alcançou uma mudança média do período basal LS de 281 mL e para o grupo do salmeterol/PF uma mudança de 300 mL; (a diferença na média ajustada de 19 mL (IC 95%: - 0,073; 0,034) não foi estatisticamente significativa (p=0,485)).

Um estudo de 24 semanas, grupo paralelo, randomizado, duplo-cego (201378) foi conduzido para demonstrar a não-inferioridade de **Relvar® Ellipta®** 100/25 mcg (FF/vilanterol) uma vez ao dia (usando uma margem de -100 mL para VEF_1 pré-dose) em relação ao salmeterol/PF 50/250 mcg duas vezes ao dia em adultos e adolescentes cuja asma estava bem controlada após 4 semanas de tratamento com salmeterol/PF 50/250 mcg (medicação aberta) duas vezes ao dia (n=1504). Os indivíduos randomizados para FF/vilanterol uma vez ao dia mantiveram a função pulmonar comparável com aqueles randomizados para salmeterol/PF (diferença no VEF_1 pré dose de +19 mL) [95% IC: -11, 49]). A variação da linha de base na porcentagem dos períodos de 24 horas livre de resgate foi comparável entre FF/vilanterol *versus* salmeterol/PF (diferença de 1,2% [95% IC: -0,5, 3,0]).

Nenhum estudo comparativo versus salmeterol/PF ou outra combinação de ICS/LABA foi conduzido para comparar apropriadamente os efeitos nas exacerbações da asma.

Monoterapia com furoato de fluticasona
Um estudo de 24 semanas, randomizado, duplo-cego, controlado por placebo (FFA112059) avaliou a segurança e eficácia de FF 100 mcg uma vez ao dia [n=114] e PF 250 mcg duas vezes ao dia [n=114] em comparação com o placebo [n=115] em pacientes adultos e adolescentes com asma persistente. Todos os indivíduos estavam em doses estáveis de um CI por pelo menos 4 semanas antes da visita 1 (visita de avaliação inicial) e o uso de LABAs não foi permitido dentro das 4 semanas antecedentes à visita 1. O objetivo primário foi avaliar a variação do VEF_1 de linha de base (pré-broncodilatador e de pré-dose), na visita clínica e no período final de tratamento. As variações da linha de base na porcentagem de períodos de 24 horas livre de resgate durante as 24 semanas de tratamento foi um objetivo secundário. Na 24ª semana, FF e PF aumentaram o VEF_1 pré-dose em 146 mL (IC de 95% 36, 257 mL, p=0,009) e 145 mL (IC de 95% 33, 257 mL, p=0,011) respectivamente, comparado com placebo. Ambos FF e PF aumentaram a porcentagem dos períodos de 24 horas livre de resgate em 14,8% (IC de 95% 6,9; 22,7; p<0,001) e 17,9% (IC de 95% 10,0; 25,7; p<0,001) respectivamente em comparação com placebo.

Estudo de Provocação com Alérgenos
O efeito broncoprotetor de **Relvar® Ellipta®** 100/25 mcg na resposta asmática precoce e tardia ao alérgeno inalado foi avaliado em um estudo cruzado, de quatro vias, de doses repetidas, controlado por placebo (HZA113126) em pacientes com asma leve. Os pacientes foram randomizados para receber **Relvar® Ellipta** 100/25 mcg, FF 100 mcg, VI (trifenatato de vilanterol) 25 mcg ou placebo uma vez ao dia por 21 dias, seguido por uma introdução do alérgeno 1 hora após a dose final. O alérgeno utilizado foi ácaro de pó domiciliar, pelo de gato, ou pólen de bétula; a seleção foi feita com base em testes de avaliação inicial individuais. Medidas de VEF_1 seriadas foram comparadas com os valores pré-alérgeno realizadas após a inalação salina (basal). De modo geral, os maiores efeitos sobre a resposta asmática precoce foram observados com **Relvar® Ellipta®** 100/25 mcg comparado com FF 100 mcg ou VI 25 mcg isolado. Ambos **Relvar® Ellipta®** (100/25 mcg) e FF 100 mcg virtualmente aboliram a resposta asmática tardia comparado com VI isolado. **Relvar® Ellipta®** 100/25 mcg forneceu proteção significativamente maior contra hiperatividade brônquica induzida por alérgeno comparada com as monoterapias de FF e VI como avaliadas no dia 22 pela introdução de metacolina.

Estudo sobre efeitos broncoprotetores e do eixo HPA (Hipotálamo-Pituitária-Adrenal)
Os efeitos broncoprotetores e do eixo HPA do furoato de fluticasona (FF) versus o propionato de fluticasona (PF) ou a budesonida (BUD) foram avaliados em um estudo cruzado de dose repetida escalonada, controlado por placebo (203162) em 54 adultos com histórico de asma, caracterizado por hiperresponsividade das vias aéreas e $VEF_1 \geq 65\%$ do previsto. Os pacientes foram randomizados para um ou dois períodos de tratamento, compreendendo cinco fases de escalonamento de dose de 7 dias de FF (25, 100, 200, 400, 800 mcg/dia), PF (50, 200, 500, 1.000 e 2.000 mcg/dia), BUD (100, 400, 800, 1.600, 3.200 mcg/dia) ou placebo. Após cada fase de escalonamento de dose foram avaliados, a broncoproteção via hiperresponsividade das vias aéreas ao desafio de adenosina-5´-monofosfato (AMP) (concentração provocativa causando $\geq$ 20% de declínio no VEF_1 [AMP PC_{20}]) e cortisol plasmático médio ponderado de 24 horas.
Nos intervalos de dose terapêutica aprovada para asma, os valores de AMP PC_{20} (mg/ml) e supressão de cortisol (%) foram 81 a 116 mg/mL e 7% a 14% para FF (100 a 200 mcg/dia), 20 a 76 mg/mL e 7% a 50% para PF (200 a 2.000 mcg/dia), e 24 a 54 mg/mL e 13% a 44% para BUD (400 a 1.600 mcg/dia), respectivamente.

Doença Pulmonar Obstrutiva Crônica (DPOC)
O programa de desenvolvimento clínico de DPOC incluiu um estudo randomizado e controlado de 12 semanas (HCZ113107), dois estudos de 6 meses (HZV112206, HZC112207) e dois estudos de um ano (HZC102970, HZC102871) e um estudo de longa duração (SUMMIT) em pacientes com diagnóstico clínico de DPOC. Esses estudos incluíram medidas da função pulmonar, dispneia e exacerbações moderadas e graves.

Estudos de seis meses
HZC12206 e HZC112207 foram estudos de 24 semanas, randomizados, duplos-cegos, controlados por placebo, de grupos paralelos comparando o efeito de **Relvar® Ellipta®** com VI e FF em monoterapias e placebo. HZC112206 avaliou a eficácia de **Relvar® Ellipta®** 50/25 mcg [n=206] e **Relvar® Ellipta®** 100/25 mcg [n=206] comparado com FF (100 mcg [n=206]), VI (25 mcg [n=205]) e placebo [n=207], todos administrados uma vez ao dia. HZC112207 avaliou a eficácia de **Relvar® Ellipta®** 100/25 mcg [n=204] e **Relvar® Ellipta®** 200/25 mcg [n=205] comparado com FF (100 mcg [n=204], 200 mcg [n=203]) e VI (25 mcg [n=203]) e placebo [n = 205], todos administrados uma vez ao dia.

Todos os pacientes que participaram possuíam um histórico de tabagismo de pelo menos 10 maços/ano; uma razão de VEF_1/CVF pós-salbutamol de ≤ 0,70; VEF_1 pós-salbutamol de ≤70% previsto ou ter uma pontuação ≥2 (escala 0-4) na escala de dispineia do Modified Medical Research Council (mMRC) na avaliação inicial. Na avaliação inicial, a média de VEF_1 pós-broncodilatador foi de 42,6% e 43,6% previsto, e a média de reversibilidade foi 15,9% e 12,0% no HZC112206 e HZC112207, respectivamente. Os objetivos primários em ambos os estudos foram VEF_1 média ponderada de 0 a 4 horas após a dose no dia 168 e alteração de VEF_1 pré-dose no dia 169, em relação ao período basal.

Em uma análise integrada de ambos os estudos, **Relvar® Ellipta®** 100/25 mcg apresentou melhoras clinicamente significativas na função pulmonar. No dia 169, **Relvar® Ellipta®** 100/25 mcg e VI aumentaram VEF_1 pré-dose em 129 mL (IC de 95%: 91, 167 mL, p<0,001) e 83 mL (IC de 95%:46, 121 mL, p<0,001) respectivamente comparado com placebo. **Relvar® Ellipta®** 100/25 mcg aumentou VEF_1 pré-dose em 46 mL comparado com VI (IC de 95%:8, 83 mL, p=0,017). No dia 168, **Relvar® Ellipta®** 100/25 mcg e VI aumentaram VEF_1 média avaliada ao longo de 0-4 horas em 193 mL (IC de 95%: 156, 230 mL, p<0,001) e 145 mL (IC de 95%: 108, 181 mL, p<0,001) respectivamente comparada com placebo. **Relvar® Ellipta®** 100/25 mcg aumentou VEF_1 médio ao longo de 0-4 horas em 48 mL comparado com FF monoterapia (IC de 95%: 112, 184 mL, p<0,001).

Estudos de 12 meses
HZC102970 e HZC102871 foram estudos de 52 semanas randomizados, duplos-cegos, de grupos paralelos comparando o efeito de **Relvar® Ellipta®** 200/25 mcg, **Relvar® Ellipta** 100/25 mcg, **Relvar® Ellipta®** 50/25 mcg com VI 25 mcg, todos administrados uma vez ao dia, na taxa anual de exacerbações moderada/grave em indivíduos com DPOC com histórico de tabagismo de pelo menos 10 maços/anos e uma taxa de VEF_1/CVF pós-salbutamol menor ou igual a 0,70 e VEF_1 pós-salbutamol menor ou igual a 70% previsto e histórico documentado de ≥1 exacerbação de DPOC que exigiu antibióticos e/ou corticosteroides orais ou hospitalização nos 12 meses antes da visita 1. O objetivo primário foi a taxa anual de exacerbações moderada e grave. As exacerbações moderada/grave foram definidas como sintomas agravados que exigiram tratamento com corticosteroides orais e/ou antibióticos ou internação hospitalar. Ambos os estudos tiveram um período inicial aberto de 4 semanas durante o qual todos os indivíduos receberam salmeterol/PF 50/250 duas vezes ao dia para padronizar a farmacoterapia de DPOC e estabilizar a doença antes da randomização cega à medicação do estudo por 52 semanas. Antes do período inicial, os indivíduos descontinuaram as medicações de DPOC anteriores exceto broncodilatadores de curta ação. O uso concomitante de broncodilatadores de longa ação ($beta_2$ agonistas e anticolinérgicos), produtos de combinação de ipratrópio/salbutamol, $beta_2$ agonistas orais, e preparados de teofilina não foram permitidos durante o período de tratamento. Corticosteroides orais e antibióticos foram permitidos para o tratamento agudo de exacerbações de DPOC com diretrizes de uso específicas. Indivíduos usaram salbutamol conforme necessário ao longo dos estudos.

Os resultados de ambos os estudos apresentaram que o tratamento com **Relvar® Ellipta** 100/25® mcg uma vez ao dia resultou em uma taxa anual menor de exacerbações de DPOC moderada/grave quando comparada com VI e encontram-se na Tabela 2).

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

Objetivo	HZC102970		HZC102871		HZC102970 e HZC102871 integrado	
	vilanterol (n=409)	**FF/VI** 100/25 (n=403)	vilanterol (n=409)	**FF/VI** 100/25 (n=403)	vilanterol (n=818)	**FF/VI** 100/25(n=806)
Exacerbações moderada e grave						
Taxa de ajuste médio anual	1,14	0,90	1,05	0,70	1,11	0,81
Razão em comparação com VI		0,79		0,66		0,73
IC de 95%		(0,64; 0,97)		(0,54; 0,81)		(0,63; 0,84)
valor-*p*		0,024		<0,001		<0,001
% de redução		21		34		27
(IC de 95%)		(3; 36)		(19;46)		(16; 37)
Diferença absoluta em número por ano x vilanterol		0,24		0,36		0,30
IC de 95%		(0,03; 0,41)		(0,20; 0,48)		(0,18; 0,41)
Tempo para a primeira exacerbação:		0,80		0,7228		0,76
Razão de risco (IC de 95%)		(0,66; 0,99)		(0,59; 0,89)		(0,66; 0,88)
% da redução de risco		20		28		24
valor-*p*		0,036		0,002		p<0,001

FF/VI = furoato de fluticasona/vilanterol

Em uma análise integrada de HZC102970 e HZC102871 na semana 52, foi observada uma melhora quando comparado **Relvar® Ellipta®** 100/25 mcg com VI 25 mcg na média ajustada de VEF_1 pré-dose (42 mL IC de 95%: 0,019; 0,064; *p*<0,001). O efeito do broncodilatador de 24 horas de **Relvar® Ellipta®** foi mantido ao longo do período de um ano de tratamento sem evidência de perda na eficácia (ausência de taquifilaxia).

De modo geral, entre os dois estudos combinados, 2009 (62%) pacientes possuíam histórico de fatores de risco cardiovascular na avaliação inicial. A incidência de fatores de risco cardiovasculares foi semelhante entre os grupos de tratamento com pacientes mais comumente sofrendo de hipertensão (46%), seguido por hipercolesterolemia (29%) e diabetes mellitus (12%). Efeitos semelhantes na redução de exacerbações moderada e grave foram observados nesse subgrupo quando comparado com a população geral. Em pacientes com histórico/fatores de risco cardiovasculares, **Relvar® Ellipta®** 100/25 mcg resultou em uma redução significativa na taxa anual de exacerbações de DPOC moderada/grave comparada com VI (média ajustada das taxas anual de 0,83 e 1,18 respectivamente, 30% de redução (IC de 95% 16,42%, p<0,001). Melhoras também foram vistas neste subgrupo na semana 52 quando comparou **Relvar® Ellipta®** 100/25 mcg com VI 25 mcg na média ajustada de VEF_1 pré-dose (44 mL IC de 95%: 15,73 mL, *p*=0,003).

Estudo de longa duração

O SUMMIT foi um estudo multicêntrico, randomizado, duplo-cego que avaliou o efeito sobre a sobrevida com o uso de **Relvar® Ellipta®** 100/25 mcg em comparação com placebo em 16.568 indivíduos. Os pacientes foram tratados por até 4 anos (média 1,7 ano) com **Relvar® Ellipta®** 100/25 mcg, FF 100 mcg, vilanterol 25 mcg ou placebo. Todos os pacientes tinham DPOC com limitação de fluxo de ar moderada (VEF_1 previsto entre ≥50% e ≤70%) e histórico ou risco aumentado de doença cardiovascular.
A sobrevida não foi significativamente melhor **com Relvar® Ellipta®** quando comparada com placebo (taxa de risco [HR] 0,878; IC 95%: [0,739, 1,042]; p=0,137), FF (HR 0,964; IC 95%: [0,808, 1,149]; p=0,681) ou vilanterol (HR 0,912; IC 95%: [0,767, 1,085]; p=0,299). A mortalidade por qualquer causa foi: **Relvar® Ellipta®** 6,0%; placebo, 6,7%; FF, 6,1%; vilanterol, 6,4%).
Relvar® Ellipta® reduziu a taxa de declínio da função pulmonar (VEF_1) em 8 mL/ano em comparação com o placebo (IC 95%:[1, 15]; p=0,019). Não ocorreu impacto na taxa de declínio de **Relvar® Ellipta®** em comparação com FF (0 mL/ano; IC 95%: [-6, 7]; p=0,913); houve uma diferença de 10 mL/ano para **Relvar® Ellipta®** em comparação com vilanterol (IC 95%:[3, 16]; p=0,004). A taxa média de declínio do VEF_1 foi: **Relvar® Ellipta®**, 38 mL/ano; placebo, 46 mL/ano; FF, 38 mL/ano; vilanterol, 47 mL/ano.

O risco de um evento cardiovascular composto (morte cardiovascular em tratamento, infarto do miocárdio, acidente vascular cerebral, angina instável, ou ataque isquêmico transitório) com **Relvar® Ellipta®** não foi significativamente menor do que o placebo (HR 0,926; IC

95%: [0,750, 1,143]; p=0,475), FF (HR 1,033; IC 95%:[0,834, 1,281]; p=0,763) ou vilanterol (RH 0,938; IC 95%: [0,761, 1,155]; p=0,545). A incidência de evento cardiovascular composto foi: **Relvar® Ellipta®**, 4,2%; placebo, 4,2%; FF, 3,9%; vilanterol, 4,4%.
Relvar® Ellipta® demonstrou uma maior variação média a partir da linha de base no VEF_1 pós-broncodilatador no dia 360 comparado com o placebo (89 mL; IC 95%: [76, 102]; p<0,001), FF (40 mL; IC 95%: [27, 53]; p<0,001) e vilanterol (26 mL; IC 95%: [13, 39]; p<0,001). A variação média em relação à linha de base foi: **Relvar® Ellipta®** 50 mL, placebo, -39 mL; FF, 9 mL; vilanterol, 24 mL.
Relvar® Ellipta® reduziu a taxa anual de exacerbações moderadas ou graves em 29% (IC 95%: [22, 35]; p<0,001) em comparação com placebo, em 19% quando comparado com FF (IC 95%: [12, 26]; p<0,001) e em 21% quando comparado com vilanterol (IC 95%: [14, 28]; p<0,001). A taxa anual de exacerbações moderadas ou graves foi de 0,25 para **Relvar® Ellipta®**, 0,35 para o placebo, 0,31 para FF e 0,31 para vilanterol.
Relvar® Ellipta® reduziu a taxa anual de exacerbações graves (por exemplo, com hospitalização) em 27% (IC 95%: [13, 39]; p<0,001) em comparação com placebo, em 11% quando comparado com FF (IC 95%: [-6, 25]; p=0,204) e em 9% quando comparado com vilanterol (IC 95%: [-8, 24]; p=0,282). A taxa anual de exacerbação com necessidade de hospitalização foi de 0,05 para **Relvar® Ellipta®**, 0,07 para o placebo, 0,06 para FF e 0,06 para vilanterol.

Estudos em comparação à combinação salmeterol/propionato de fluticasona
Em um estudo de 12 semanas (HZC113107) em pacientes com DPOC, ambos **Relvar® Ellipta®** 100/25 mcg administrado uma vez ao dia pela manhã e salmeterol/PF 50/500 mcg administrado duas vezes ao dia, demonstraram melhoras na função pulmonar em relação à linha de base. Acréscimos a partir da linha de base VEF médio 0-24 horas de 130 mL (**Relvar® Ellipta®**) e 108 mL (PF/salmeterol) demonstraram uma melhora geral na função pulmonar ao longo de 24 horas para ambos os tratamentos. A diferença da média ajustada no tratamento de 22 mL (IC de 95%: -18, 63 mL) entre os grupos não foi estatisticamente significativa (*p*=0,282). A variação média ajustada da linha de base no VEF_1 no dia 85 foi de 111 mL no grupo FF/vilanterol e 88 mL no grupo salmeterol/PF, os 23 mL (IC 95%: -20, 66) de diferença entre os grupos de tratamento não foi clinicamente e nem estatisticamente significativa (*p*=0,294).
Nenhum estudo comparativo versus salmeterol/PF ou outros broncodilatadores estabelecidos foi conduzido para comparar apropriadamente os efeitos nas exacerbações da DPOC.

3. CARACTERÍSTICAS FARMACOLÓGICAS

Propriedades farmacodinâmicas

Mecanismo de ação
O furoato de fluticasona e o trifenatato de vilanterol representam duas classes de medicamentos (um corticosteroide sintético e um agonista seletivo do receptor $beta_2$, de ação prolongada).

Efeitos farmacodinâmicos

furoato de fluticasona:
O furoato de fluticasona é um corticosteroide sintético trifluorado com potente atividade anti-inflamatória. Não é conhecido o mecanismo preciso pelo qual o furoato de fluticasona age sobre os sintomas de asma e DPOC. Os corticosteroides comprovadamente têm um grande número de ações em vários tipos de células (por exemplo, eosinófilos, macrófagos, linfócitos) e mediadores (por exemplo, citocinas e quimiocinas envolvidas na inflamação).

trifenatato de vilanterol:
O trifenatato de vilanterol (VI) é um agonista seletivo $beta_2$ adrenérgico de ação prolongada (LABA).
Os efeitos farmacológicos das drogas agonistas $beta_2$-adrenérgicas, incluindo trifenatato de vilanterol, são pelo menos em parte atribuíveis à estimulação da adenilato ciclase intracelular, a enzima que catalisa a conversão da adenosina trifosfato (ATP) para adenosina monofosfato cíclica-3', 5' (AMP cíclica). Níveis aumentados de AMP cíclica causam relaxamento da musculatura lisa brônquica e inibição da liberação de mediadores da hipersensibilidade imediata das células, especialmente de mastócitos.
Interações moleculares ocorrem entre corticoides e LABAs, onde os esteroides ativam o gene do receptor $beta_2$, aumentando a sensibilidade do número de receptores; e os LABAs preparam o receptor de glicocorticoides para ativação dependente de esteroide e melhoria da translocação nuclear celular. Estas interações sinérgicas são refletidas na maior atividade anti-inflamatória, que foi demonstrada *in vitro* e *in vivo* em uma série de células inflamatórias relevantes para a fisiopatologia da asma e DPOC.
Em células mononucleares do sangue periférico de pacientes com DPOC, um maior efeito anti-inflamatório foi observado na presença da combinação de FF/VI quando comparado com FF em monoterapia em concentrações alcançadas com doses terapêuticas.

Propriedades farmacocinéticas

Absorção
As biodisponibilidades absolutas do furoato de fluticasona e do trifenatato de vilanterol, quando administrados por inalação como **Relvar® Ellipta®**, foram em média de 15,2% e 27,3%, respectivamente. As biodisponibilidades orais do furoato de fluticasona e do trifenatato de vilanterol foram baixas, em média de 1,26% e < 2%, respectivamente. Dada esta baixa biodisponibilidade oral, a exposição sistêmica ao furoato de fluticasona e ao trifenatato de vilanterol após inalação é principalmente devida à absorção de parte da dose inalada entregue ao pulmão.

Distribuição
Após administração intravenosa, tanto o furoato de fluticasona quanto o trifenatato de vilanterol são amplamente distribuídos com volumes médios de distribuição no estado estacionário de 661 L e 165 L, respectivamente.
Tanto o furoato de fluticasona quanto o trifenatato de vilanterol têm pequena associação com os glóbulos vermelhos. A ligação às proteínas plasmáticas *in vitro* no plasma humano do furoato de fluticasona e do trifenatato de vilanterol foi elevada, em média > 99,6% e 93,9%, respectivamente. Não houve nenhuma diminuição no grau de ligação às proteínas plasmáticas *in vitro* nos indivíduos com comprometimento renal ou hepático.
O furoato de fluticasona e o trifenatato de vilanterol são substratos para a glicoproteína-P (P-gp); entretanto, a administração concomitante de furoato de fluticasona/trifenatato de vilanterol com inibidores da P-gp é considerada com pouca probabilidade de alterar a exposição sistêmica ao furoato de fluticasona ou ao trifenatato de vilanterol, uma vez que eles têm moléculas bem absorvidas.

Metabolismo
Com base em dados *in vitro*, as principais rotas do metabolismo tanto do furoato de fluticasona quanto do trifenatato de vilanterol em humanos são obtidas principalmente pela CYP3A4.
O furoato de fluticasona é metabolizado principalmente por hidrólise do grupo de metabólitos S-fluorometil carbotioato com atividade corticosteroide significativamente reduzida.
O trifenatato de vilanterol é metabolizado principalmente por O-dealquilação para uma faixa de metabólitos com atividade agonista β_1 e β_2 significativamente reduzida.

Eliminação
Após administração oral, o furoato de fluticasona foi eliminado nos seres humanos principalmente pelo metabolismo, com metabólitos sendo excretados quase exclusivamente nas fezes, com < 1% da dose radioativa recuperada sendo eliminada na urina.
Após administração oral, o trifenatato de vilanterol foi eliminado nos seres humanos principalmente pelo metabolismo, seguido de excreção de metabólitos na urina e fezes de aproximadamente 70% e 30% da dose radioativa respectivamente. A meia vida de eliminação no plasma do trifenatato de vilanterol após inalação da combinação furoato de fluticasona/trifenatato de vilanterol foi em média de 2,5 horas. A meia-vida eficaz para a acumulação de vilanterol, conforme administração por inalação de doses repetidas de vilanterol 25 mcg é de 16 horas em indivíduos com asma e 21,3 horas em indivíduos com DPOC.

Crianças
Em adolescentes (12 anos ou mais), não há nenhuma modificação de dose recomendada.
Não foi estudada a farmacocinética do furoato de fluticasona/trifenatato de vilanterol em pacientes com menos de 12 anos de idade. A segurança e a eficácia do furoato de fluticasona/trifenatato de vilanterol em crianças com menos de 12 anos ainda não foram estabelecidas.

Idosos (a partir de 65 anos)
Os efeitos da idade sobre a farmacocinética do furoato de fluticasona e trifenatato de vilanterol foram determinados em estudos de fase III em DPOC e asma. Não houve nenhuma evidência de que a idade (12 a 84 anos) afete a farmacocinética do furoato de fluticasona e trifenatato de vilanterol em indivíduos com asma.
Não houve nenhuma evidência de que a idade afete a farmacocinética do furoato de fluticasona em indivíduos com DPOC, sendo que houve um aumento (37%) na $ASC_{(0-24)}$ do trifenatato de vilanterol na faixa de idade observada de 41 a 84 anos. Para um indivíduo idoso (84 anos) com baixo peso corporal (35 kg), a $ASC_{(0-24)}$ do trifenatato de vilanterol é prevista ser 35% maior do que a estimativa da população (indivíduo com DPOC com idade de 60 anos e peso corporal de 70 kg), enquanto o $C_{máx}$ ficou inalterado. Estas diferenças não devem apresentar relevância clínica.
Em indivíduos com asma e indivíduos com DPOC não houve modificações das doses recomendadas.

Comprometimento renal
Um estudo de farmacologia clínica do furoato de fluticasona/trifenatato de vilanterol mostrou que uma disfunção renal grave (eliminação da creatinina < 30 mL/min) não resultou em exposição significativamente maior ao furoato de fluticasona ou ao trifenatato de vilanterol, ou efeitos sistêmicos mais marcados de corticoides ou de beta$_2$-agonistas em comparação com indivíduos saudáveis.
Nenhum ajuste de dosagem é necessário para pacientes com comprometimento renal.
Os efeitos da hemodiálise não foram estudados.

Comprometimento Hepático
Após administração continuada do furoato de fluticasona/ trifenatato de vilanterol por 7 dias, houve um aumento na exposição sistêmica do furoato de fluticasona (até três vezes, medida pela $ASC_{(0–24)}$) em indivíduos com insuficiência hepática (Child-Pugh A, B ou C) em comparação com indivíduos saudáveis. O aumento da exposição sistêmica do FF (furoato de fluticasona / trifenatato de vilanterol 200/25 mcg) em indivíduos com insuficiência hepática moderada (Child-Pugh B) foi associado com uma redução média de 34% no cortisol sérico em comparação com indivíduos saudáveis. A exposição sistêmica do furoato de fluticasona com dose normalizada foi semelhante em indivíduos com insuficiência hepática moderada e grave (Child-Pugh B ou C).
Após administração contínua de furoato de fluticasona/ trifenatato de vilanterol por 7 dias, não houve nenhum aumento significativo na exposição sistêmica ao trifenatato de vilanterol ($C_{máx}$ e ASC) em indivíduos com insuficiência hepática leve, moderada ou grave (Child-Pugh A, B ou C).

Não houve efeitos clinicamente relevantes da combinação furoato de fluticasona/ vilanterol nos efeitos sistêmicos beta-adrenérgicos (frequência cardíaca ou potássio sérico) em indivíduos com insuficiência hepática leve ou moderada (trifenatato de vilanterol, 25 mcg) ou com insuficiência hepática grave (trifenatato de vilanterol, 12,5 mcg) em comparação com indivíduos saudáveis.

Outras populações
Em indivíduos com asma ou DPOC, as estimativas de $ASC_{(0-24)}$ de furoato de fluticasona para indivíduos do Leste Asiático, Japão e Sudeste Asiático (12-13% de indivíduos) foram em média de 33% a 53% superiores em comparação com outros grupos raciais. No entanto, não havia nenhuma evidência para a maior exposição sistêmica nessas populações a ser associada com maior efeito sobre a excreção de cortisol urinário de 24 horas. Em média, o $C_{máx}$ do trifenatato de vilanterol é estimado entre 220 e 287% superior e a $ASC_{(0-24)}$ comparáveis para os indivíduos de herança asiática em comparação com indivíduos de outros grupos raciais. No entanto, não houve nenhuma evidência de que este $C_{máx}$ superior do trifenatato de vilanterol tenha resultado em efeitos clinicamente significativos na frequência cardíaca.
Em indivíduos com DPOC $ASC_{(0-24)}$ estimada de fluticasona para indivíduos do Oeste asiático, Japoneses e Sudoeste asiático (12-13% dos indivíduos) houve uma média de 23% a 30% maior comparada com indivíduos caucasianos. No entanto, não houve evidência de uma maior exposição sistêmica nesta população estando associada com um maior efeito em 24 horas na excreção urinária de cortisol. Não houve efeito de raça sobre as estimativas de parâmetros farmacocinéticos do trifenatato de vilanterol em indivíduos com DPOC.

Sexo, peso e IMC
Não houve nenhuma evidência quanto a sexo, peso ou IMC para influenciar a farmacocinética do furoato de fluticasona com base em uma análise farmacocinética populacional de dados de fase III em 1.213 indivíduos com asma (712 mulheres) e 1.225 indivíduos com DPOC (392 mulheres).
Não houve nenhuma evidência quanto a sexo, peso ou IMC para influenciar a farmacocinética do trifenatato de vilanterol com base em uma análise farmacocinética populacional em 856 indivíduos com asma (500 mulheres) e 1.091 indivíduos com DPOC (340 mulheres).
Nenhum ajuste de dose é necessário com base em sexo, peso ou índice de massa corporal (IMC).

Dados de segurança pré-clínica
Efeitos farmacológicos e toxicológicos observados com furoato de fluticasona ou vilanterol em estudos não clínicos foram aqueles tipicamente associados com glicocorticoides ou $beta_2$ agonistas. A administração de furoato de fluticasona combinada com vilanterol não resultou em nenhuma nova toxicidade significativa.

Carcinogênese/mutagênese
O furoato de fluticasona não foi genotóxico em uma bateria de estudos padrões e não foi carcinogênica em estudos de inalação vitalício de ratos ou camundongos em exposições semelhantes àquelas doses máximas recomendadas em humanos, baseado em ASC.
Estudos de toxicidade genética indicam que vilanterol não representa um perigo genotóxico para humanos. Consistente com achados para outros $beta_2$-agonistas, estudos de inalação vitalício com vilanterol causaram efeitos proliferativos no trato reprodutivo de fêmeas de rato e camundongo e na glândula pituitária de ratos. Não houve um aumento na incidência tumoral em ratos ou camundongos em exposições de 1,2 a 30 vezes, respectivamente, àquelas doses máximas recomendadas em humanos, baseado em ASC.

Toxicologia Reprodutiva
Efeitos observados após a administração por inalação de furoato de fluticasona em combinação com vilanterol em ratos foi semelhante àquelas observadas com furoato de fluticasona isolado.
O furoato de fluticasona não foi teratogênico em ratos ou coelhos, mas atrasou o desenvolvimento de ratos e causou aborto em coelhos em doses maternalmente tóxicas. Não houve efeitos no desenvolvimento de ratos em exposições aproximadamente 3 vezes maiores do que as doses máximas recomendadas em humanos, baseado em ASC.
O vilanterol não foi teratogênico em ratos. Em estudos de inalação em coelhos, vilanterol causou efeitos semelhantes aos vistos com outros $beta_2$-agonistas (fenda palatina, pálpebras abertas, fusão do esterno e mal rotação/flexão dos membros). Quando administrado via subcutânea, não existem efeitos na exposição 84 vezes maiores do que aqueles da dose máxima recomendada em humanos, baseado em AUC.
O furoato de fluticasona e o vilanterol não apresentaram efeitos adversos na fertilidade ou desenvolvimento em ratos pré- e pós-natal.

4. CONTRAINDICAÇÕES
Relvar® Ellipta® é contraindicado em pacientes com alergia grave à proteína do leite ou que tenham demonstrado hipersensibilidade ao furoato de fluticasona, trifenatato de vilanterol ou qualquer excipiente.

5. ADVERTÊNCIAS E PRECAUÇÕES

Deterioração da doença
Relvar® Ellipta® não deve ser usado para tratar sintomas de asma aguda ou uma exacerbação aguda de DPOC, para as quais é necessário um broncodilatador de ação rápida. Aumentar o uso de broncodilatadores de ação rápida para aliviar sintomas indica deterioração do controle e os pacientes devem ser examinados por um médico.
Pacientes não devem interromper a terapia com o **Relvar® Ellipta®** em asma ou DPOC, sem supervisão de um médico uma vez que os sintomas podem reaparecer após a interrupção.

Eventos adversos relacionados à asma e exacerbações podem ocorrer durante o tratamento com o **Relvar® Ellipta®**. Os pacientes devem ser orientados a continuar o tratamento, mas devem procurar um médico se os sintomas de asma permanecerem não controlados ou piorarem após o início do tratamento com **Relvar® Ellipta®**.

Broncoespasmo paradoxal
Pode ocorrer broncoespasmo paradoxal, com aumento imediato no chiado após a dose. Este sintoma deve ser tratado imediatamente com a inalação de um broncodilatador de ação rápida. **Relvar® Ellipta®** deve ser interrompido imediatamente, o paciente avaliado e aplicado tratamento alternativo se necessário.

Efeitos cardiovasculares
Efeitos cardiovasculares, tais como arritmias cardíacas, por exemplo, taquicardia supraventricular e extrassístoles podem ser desencadeados com medicamentos simpatomiméticos, como o **Relvar® Ellipta®**. Em um estudo controlado por placebo em indivíduos com histórico ou com risco aumentado de doenças cardiovasculares, não houve aumento do risco de eventos cardiovasculares, eventos cardiovasculares graves ou morte cardiovascular adjudicada em pacientes recebendo **Relvar® Ellipta®** em comparação com placebo (ver Reações Adversas). No entanto, o **Relvar® Ellipta®** deve ser usado com cautela em pacientes com doença cardiovascular grave.

Pacientes com comprometimento hepático
Para pacientes com insuficiência hepática moderada a grave, a dose 100/25 mcg deve ser utilizada e os pacientes devem ser monitorizados quando a reações adversas sistêmicas relacionadas com corticosteroides.

Efeitos sistêmicos
Efeitos sistêmicos podem ocorrer com quaisquer corticosteroides inalatório, particularmente em altas doses prescritas por longos períodos. Os efeitos são menos prováveis de ocorrer do que no caso de corticoides orais. Possíveis efeitos sistêmicos incluem a Síndrome de Cushing, supressão do eixo HPA, diminuição da densidade mineral óssea, retardo de crescimento em crianças e adolescentes, catarata, glaucoma e coriorretinopatia central serosa (CSCR), e mais raramente uma série de efeitos psicológicos ou comportamentais, incluindo hiperatividade psicomotora, distúrbios do sono, ansiedade, depressão ou agressividade (principalmente em crianças).
Relvar® Ellipta® deve ser administrado com cautela em pacientes com tuberculose pulmonar ou em pacientes com infecções crônicas ou não tratadas.

Hiperglicemia
Houve relatos de aumentos dos níveis de glicose no sangue e isso deve ser considerado quando se prescrever aos pacientes com fatores de risco ou histórico de diabetes mellitus.

Pneumonia em pacientes com DPOC
Observou-se aumento de pneumonia em pacientes com DPOC recebendo **Relvar® Ellipta®**. Também houve aumento da incidência de pneumonia resultando em hospitalização. Em alguns casos esses eventos de pneumonia foram fatais (ver Resultados de Eficácia e Reações Adversas). Os médicos devem permanecer vigilantes para o possível desenvolvimento de pneumonia em pacientes com DPOC, pois as características clínicas de tais infecções se sobrepõem aos sintomas de exacerbações da DPOC. Fatores de risco para pneumonia em pacientes com DPOC recebendo **Relvar® Ellipta®** incluem tabagismo, pacientes com histórico de pneumonia anterior, pacientes com IMC < 25 kg/m^2 e pacientes com VEF_1 < 50% do previsto (volume expiratório forçado no primeiro segundo). Estes fatores devem ser considerados quando furoato de fluticasona/ trifenatato de vilanterol é prescrito e o tratamento deve ser reavaliado se ocorrer pneumonia.
Relvar® Ellipta® 200/25 mcg não é indicado para pacientes com DPOC. Não há nenhum benefício adicional da dose de 200/25 mcg em comparação com a dose de 100/25 mcg e existe um potencial aumento de risco de reações adversas relacionadas com corticosteroides sistêmicos.

Pneumonia em pacientes com asma
Os pacientes com asma utilizando furoato de fluticasona/ trifenatato de vilanterol 200/25 mcg podem apresentar um risco maior de pneumonia em comparação com os que recebem furoato de fluticasona/ trifenatato de vilanterol 100/25 ou placebo (ver Reações Adversas). Nenhum fator de risco foi identificado.

Excipientes
Pacientes com problemas hereditários raros de intolerância à galactose, deficiência de lactase ou má absorção de glicose-galactose não devem tomar este medicamento.

Efeitos sobre a Capacidade de Dirigir e Usar Máquinas
O furoato de fluticasona ou vilanterol não tem ou tem influência insignificante sobre a capacidade de dirigir e utilizar máquinas.
Fertilidade
Não há dados de fertilidade em humanos. Estudos em animais não indicaram efeito do trifenatato de vilanterol ou do furoato de fluticasona sobre a fertilidade.

Amamentação
Há informações limitadas sobre a excreção de furoato de fluticasona ou trifenatato de vilanterol e/ou seus metabólitos no leite humano. Entretanto, outros corticosteroides e beta$_2$-agonistas são detectados no leite humano. Um risco para recém-nascidos em aleitamento não pode ser excluído.
Deve-se tomar uma decisão quanto a descontinuar a amamentação ou descontinuar a terapia com **Relvar® Ellipta®**, considerando o benefício da amamentação para a criança e o benefício do tratamento para a mulher.

Uso criterioso no aleitamento ou na doação de leite humano. O uso deste medicamento no período da lactação depende da avaliação e acompanhamento do seu médico ou cirurgião-dentista.

Gravidez
Estudos em animais demonstraram toxicidade reprodutiva em exposições que não são clinicamente significativas. Não existem ou existem dados limitados sobre a utilização de **Relvar® Ellipta®** em mulheres grávidas.
A administração de **Relvar® Ellipta®** para mulheres grávidas deve ser considerada apenas se o benefício esperado para a mãe for maior do que qualquer possível risco para o feto.

Categoria C de risco na gravidez.
Este medicamento não deve ser utilizado por mulheres grávidas sem orientação médica ou do cirurgião-dentista.
Atenção: Contém lactose. Este medicamento não deve ser usado por pessoas com síndrome de má-absorção de glicose-galactose.

6. INTERAÇÕES MEDICAMENTOSAS
Interações medicamentosas clinicamente significativas, causadas por furoato de fluticasona ou trifenatato de vilanterol em doses clínicas, são consideradas improváveis devido às baixas concentrações plasmáticas atingidas após a inalação.

Interação com betabloqueadores
Os bloqueadores beta-adrenérgicos podem enfraquecer ou antagonizar o efeito dos agonistas beta$_2$-adrenérgicos. O uso simultâneo de betabloqueadores não-seletivos e seletivos deve ser evitado, a menos que haja real necessidade para a sua utilização.

Interação com inibidores CYP3A4
O furoato de fluticasona e o trifenatato de vilanterol são rapidamente eliminados por metabolismo extenso de primeira passagem, obtido pela enzima hepática CYP3A4.
Deve-se tomar cuidado quando coadministrar com fortes inibidores CYP3A4 (por exemplo, cetoconazol, ritonavir), pois há a possibilidade de aumento da exposição sistêmica tanto ao furoato de fluticasona quanto ao vilanterol, o que poderia levar a um aumento no potencial de reações adversas. Um estudo de interação medicamentosa com repetição de dose CYP3A4 foi realizado em indivíduos saudáveis, com a combinação de furoato de fluticasona/vilanterol (200/25) e cetoconazol (400 mg), um forte inibidor da CYP3A4. A coadministração aumentou a ASC média (0-24) e $C_{máx}$ 36% e 33%, respectivamente. O aumento na exposição ao furoato de fluticasona foi associado a uma redução de 27% na concentração média ponderada de cortisol no soro de 0-24h. A coadministração aumentou a $ASC_{(0-t)}$ média e o $C_{máx}$ do trifenatato de vilanterol 65% e 22%, respectivamente. O aumento da exposição ao trifenatato de vilanterol não foi associado com um aumento nos efeitos sistêmicos relacionados à beta-agonistas na frequência cardíaca, potássio no sangue ou intervalo QTcF.

Interação com inibidores da glicoproteína P
O furoato de fluticasona e o trifenatato de vilanterol são substratos da glicoproteína-P (P-gp). Um estudo de farmacologia clínica em indivíduos saudáveis com trifenatato de vilanterol coadministrado com forte P-gp e verapamil inibidor moderado da CYP3A4 não indicou qualquer efeito significativo sobre a farmacocinética do vilanterol. Estudos de farmacologia clínica com um inibidor específico da P-gp e furoato de fluticasona não foram realizados.

Medicamentos simpatomiméticos
A administração concomitante de outros medicamentos simpaticomiméticos (isoladamente ou como parte da terapia de associação) pode potencializar as reações adversas do furoato de fluticasona/vilanterol. **Relvar® Ellipta®** não deve ser usado em associação com outros beta$_2$-adrenérgicos de longa ação.

População pediátrica
Estudos de interação foram realizados apenas em adultos.

7. CUIDADOS DE ARMAZENAMENTO DO MEDICAMENTO

Cuidados de armazenamento
O produto deve ser armazenado em temperatura ambiente (entre 15ºC e 30ºC).
O prazo de validade é de 24 meses a partir da data de fabricação.

Após aberto, válido por 1 mês.

Número de lote e datas de fabricação e validade: vide embalagem.
Não use medicamento com o prazo de validade vencido. Guarde-o em sua embalagem original.

Aspectos físicos / Características organolépticas
O inalador plástico **Ellipta®** consiste de um dispositivo cinza claro, com tampa azul e contador de dose, embalado em uma bandeja contendo dessecante. A bandeja é vedada com uma tampa laminada destacável.
O inalador **Ellipta®** contém duas tiras de strip com 14 ou 30 doses regularmente distribuídas, cada uma contendo pó branco.

Todo medicamento deve ser mantido fora do alcance das crianças.
Antes de usar, observe o aspecto do medicamento.

8. POSOLOGIA E MODO DE USAR

Posologia
Relvar® Ellipta® é indicado apenas para inalação.

Relvar® Ellipta® deve ser administrado no mesmo horário do dia, todos os dias.
A decisão final sobre a dose pela manhã ou à noite, deve ser deixada a critério médico.
Se uma dose for esquecida, a próxima dose deve ser administrada no horário normal no dia seguinte.
Após a inalação, o paciente deve lavar a boca com água, sem engolir.

- ASMA
- **Adultos e adolescentes com 12 anos de idade ou mais:**

A dose recomendada de **Relvar® Ellipta®** é:
- uma inalação de **Relvar® Ellipta®** 100/25 mcg uma vez ao dia; ou
- uma inalação de **Relvar® Ellipta®** 200/25 mcg uma vez ao dia.

Pacientes geralmente apresentaram melhora na função pulmonar dentro de 15 minutos da inalação de **Relvar® Ellipta®**. No entanto, o paciente deve ser informado que o uso diário é necessário para manter o controle dos sintomas da asma e que o uso deve ser contínuo mesmo quando estiver assintomático.
Se os sintomas aumentarem no período entre as doses, um $beta_2$ agonista de curta ação deve ser administrado imediatamente para alívio.
Uma dose inicial de **Relvar® Ellipta®** 100/25 mcg deve ser considerada para adultos e adolescentes de 12 anos ou mais que necessitam de uma dose baixa a média de corticosteroide inalado em combinação com um $beta_2$ agonista de longa ação. Se os pacientes não estiverem adequadamente controlados com **Relvar® Ellipta®** 100/25 mcg, deve-se considerar um aumento da dose para 200/25 mcg, que pode fornecer melhora adicional no controle da asma.
Pacientes devem ser regularmente avaliados por um profissional da saúde de forma que a concentração de furoato de fluticasona/trifenatato de vilanterol que eles estejam recebendo permaneça ideal e seja alterada apenas sob orientação médica. A dose deve ser ajustada para a menor dose na qual o controle efetivo dos sintomas é mantido.
Relvar® Ellipta® 200/25 mcg deve ser considerado para adultos e adolescentes de 12 anos ou mais que necessitam de dose elevada de corticosteroides inalatório em combinação com um $beta_2$ agonista de longa ação.
A dose máxima recomendada é 200/25 mcg de **Relvar® Ellipta®** uma vez ao dia.
Pacientes com asma devem receber a concentração apropriada de furoato de fluticasona de acordo com a gravidade da sua doença. Prescritores devem estar cientes que em pacientes com asma, 100 mcg de furoato de fluticasona administrada uma vez ao dia é aproximadamente equivalente à 250 mcg de propionato de fluticasona administrado duas vezes ao dia, enquanto 200 mcg de furoato de fluticasona é aproximadamente equivalente à 500 mcg de propionato de fluticasona administrado duas vezes ao dia.

- **Crianças menores de 12 anos:**

A segurança e eficácia de **Relvar® Ellipta®** em crianças menores de 12 anos de idade não foi estabelecida. Nenhum dado está disponível.

- DPOC
- **Adultos acima de 18 anos**

A dose recomendada de **Relvar® Ellipta®** é:
- uma inalação de **Relvar® Ellipta®** 100/25 mcg uma vez ao dia.

Relvar® Ellipta® 200/25 mcg não é indicado para pacientes com DPOC. Não há benefício adicional na concentração de 200/25 mcg quando comparada com a de 100/25 mcg e existe um risco potencial aumentado de pneumonia e reações adversas sistêmicas relacionadas ao uso de corticosteroide.

Pacientes normalmente apresentaram melhora na função pulmonar dentro de 16-17 minutos de inalação de **Relvar® Ellipta®**.

- **Crianças**

Não há relevância para o uso de **Relvar® Ellipta®** na população pediátrica dada a indicação para DPOC.

- ASMA e DPOC

- **Idosos**

Nenhum ajuste de dose é necessário em pacientes com mais de 65 anos (ver Farmacocinética).

- **Comprometimento renal**

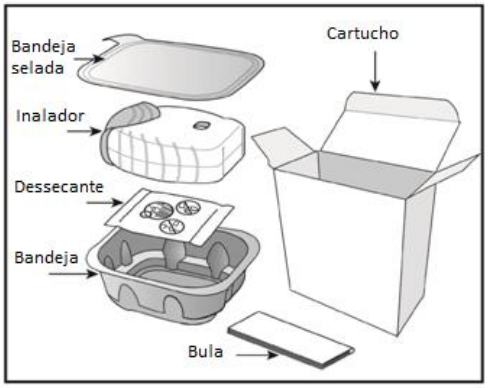
Nenhum ajuste de dose é necessário para pacientes com comprometimento renal (ver Farmacocinética).

- **Comprometimento hepático**

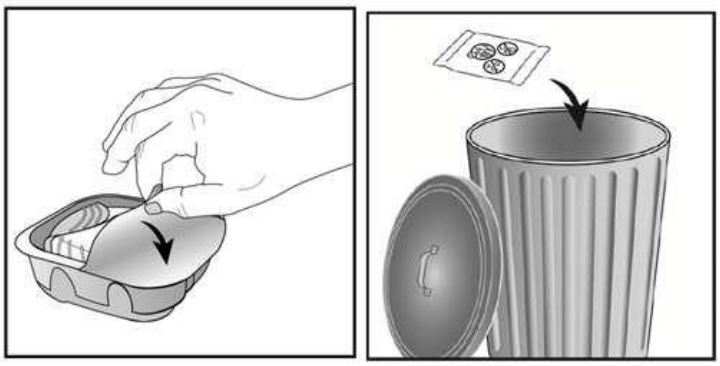
Estudos em pacientes com insuficiência hepática leve, moderada e grave apresentou um aumento na exposição sistêmica ao furoato de fluticasona ($C_{máx}$ e ASC) (ver Farmacocinética).
Deve-se tomar cuidado quanto à dosagem para pacientes com insuficiência hepática, pois eles podem ter mais risco de reações adversas sistêmicas associadas com corticosteroides.
Para pacientes com insuficiência hepática moderada e grave a dose máxima é a de 100/25 mcg.

Modo de uso:
Quando utilizar o inalador **Ellipta®** pela primeira vez, não é necessário verificar se esse dispositivo está funcionando corretamente e não é preciso prepará-lo especialmente para uso. Deve-se apenas seguir as instruções, passo a passo, a seguir.

O cartucho de Relvar® Ellipta® contém:



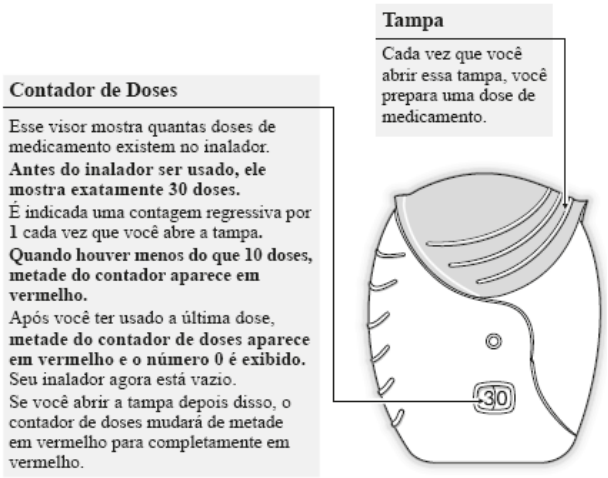
O inalador **Ellipta®** é fornecido em uma bandeja selada. Não abra a bandeja até que esteja pronto para inalar uma dose do medicamento. Quando você estiver pronto para usar o inalador, remova a tampa da bandeja. A bandeja contém um sachê dessecante, cuja função é reduzir a umidade. Deve-se descartar esse dessecante. Não se deve ingerir nem inalar esse material.



Quando o inalador é retirado da bandeja selada, estará na posição “fechado”. Não abra o inalador até que esteja pronto para inalar uma dose do medicamento. Anote a “data de descarte” no rótulo do inalador. A data de descarte é 1 mês após a data de abertura da bandeja. Após essa data o inalador não deverá ser utilizado.

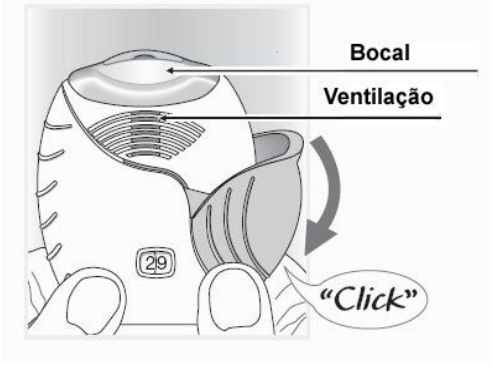
As instruções para o inalador **Ellipta®** com 30 doses, a seguir, também se aplicam ao dispositivo com 14 doses.

a) Ler antes de iniciar a inalação.
A tampa do inalador **Ellipta®** só deve ser aberta quando estiver pronto para administrar a dose. Se a tampa do inalador **Ellipta®** for aberta sem inalar o medicamento, uma dose será perdida. A dose será mantida com segurança no inalador, mas não ficará mais disponível. O dispositivo **Ellipta®** não permite administrar uma dose extra do medicamento acidentalmente ou uma dose dupla em uma mesma inalação.



b) Preparar uma dose:

- A tampa só deve ser aberta quando você estiver pronto para inalar a dose. Não agite o inalador.
- Deslize a tampa completamente para baixo até você ouvir um clique.



- O medicamento está pronto para ser inalado. Para confirmar, o contador de doses mostrará que há uma dose a menos.
- Se o contador de doses não realizar a contagem regressiva quando você ouvir o clique, o inalador não fornecerá o medicamento. Leve o inalador para o farmacêutico para aconselhamento.
- Não agite o inalador em momento nenhum.

c) Como inalar o medicamento:

- Segurando o inalador longe da boca, expire confortavelmente o máximo que puder. Não expire dentro do inalador.
- Coloque o bocal entre os lábios e feche-os firmemente ao redor do bocal. Não bloqueie a ventilação com os dedos.

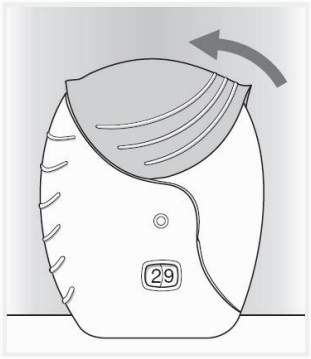
- Faça uma inspiração longa, constante e profunda pela boca. Segure essa inspiração por pelo menos 3 ou 4 segundos.
- Remova o inalador **Ellipta®** da boca.
- Expire lenta e suavemente.

O paciente poderá não sentir o gosto ou perceber o uso do medicamento, mesmo quando usar o inalador **Ellipta®** corretamente.

Caso deseje limpar o bocal, use um pano seco antes de fechar a tampa.

d) Feche o inalador:

- Deslize a tampa para cima o mais distante possível até fechar o bocal.



- O paciente deve enxaguar a boca com água sem engolir, depois de usar o inalador **Ellipta®**. Isto vai fazer com que o paciente esteja menos propenso a desenvolver candidíase oral como efeito colateral.

9. REAÇÕES ADVERSAS

Dados de estudos clínicos
Foram utilizados dados de extensos estudos clínicos sobre asma ou DPOC para determinar a frequência das reações adversas associadas ao **Relvar® Ellipta®**. No programa de desenvolvimento clínico de asma, ao todo 7.034 pacientes foram incluídos em uma avaliação integrada de reações adversas. No programa de desenvolvimento clínico de DPOC, ao todo 6.237 pacientes foram incluídos em uma avaliação integrada de reações adversas.

Os efeitos adversos mais comuns foram cefaleia e nasofaringite. O perfil de segurança foi semelhante em pacientes com asma e DPOC, excetuando-se por pneumonia e fraturas. Durante os estudos clínicos, pneumonia e fraturas foram mais frequentemente observadas em pacientes com DPOC.

Reações muito comuns (>1/10): nasofaringite, cefaleia.

Reações comuns (>1/100 e <1/10): pneumonia*, infecção do trato respiratório superior, bronquite, gripe, candidíase oral e de garganta, dor orofaríngea, sinusite, faringite, rinite, tosse, disfonia, dor abdominal, artralgia, dor nas costas, fraturas**, febre.

Reações incomuns (> 1/1.000 e < 1/100): extrassístoles**

Descrição das reações adversas selecionadas

***Pneumonia**
Em dois estudos replicados com um ano de duração em pacientes com DPOC (média VEF_1 pós broncodilatador 45% previsto na triagem, desvio padrão (SD) 13%) com histórico de exacerbação no ano anterior (n=3.255), houve uma maior incidência de pneumonia (6%-7%) reportada em pacientes que receberam a combinação furoato de fluticasona (nas concentrações de 50, 100 e 200 mcg)/vilanterol 25 mcg do que em pacientes que receberam vilanterol 25 mcg em monoterapia (3%). Pneumonia com necessidade de hospitalização ocorreu em 3% dos pacientes que receberam furoato de fluticasona/vilanterol (todas as concentrações) e em <1% dos pacientes que receberam vilanterol. Nestes estudos, nove casos fatais de pneumonia foram reportados. Destes, sete foram reportados durante o tratamento com furoato de fluticasona/vilanterol 100/25 mcg, um durante o tratamento com furoato de fluticasona/vilanterol 100/25 mcg e um após o tratamento com vilanterol em monoterapia.

No SUMMIT, estudo multicêntrico, randomizado (HZC113782), 16.568 indivíduos receberam **Relvar® Ellipta®** 100/25mcg, furoato de fluticasona 100 mcg, vilanterol 25mcg, ou placebo, em média por 1,7 anos. Os indivíduos tinham DPOC moderada (média VEF_1 pós-broncodilatador 60% previsto na triagem, SD 6%) e um histórico ou um risco aumentado de doença cardiovascular. Os eventos adversos de pneumonia encontram-se na tabela abaixo:

Eventos observados durante o tratamento	Número de indivíduos (%) [Taxa de eventos por 1000 Anos de Tratamento]			
	Relvar® Ellipta® 100/25 mcg N=4,140	furoato de fluticasona 100 mcg N=4,157	vilanterol 25 mcg N=4,140	placebo N=4,131
Pneumonia	237 (6) [39.5]	228 (5) [42.4]	163 (4) [27.7]	214 (5) [38.4]
Pneumonia grave	140 (3) [22.4]	146 (4) [25.1]	104 (3) [16.4]	127 (3) [22.2]
Morte por pneumonia adjudicada	13 (<1) [1.8]	10 (<1) [1.5]	6 (<1) [0.9]	9 (<1) [1.4]

Em uma análise integrada de 11 estudos em pacientes com asma (7.034), a incidência de pneumonia (ajustada por exposição, devido ao baixo e limitado número de pacientes no grupo placebo) observada com furoato de fluticasona/vilanterol na concentração de 100/25 mcg (9,6/1000 pacientes ano) foi similar ao placebo (8.0/1000 pacientes ano). Houve uma incidência maior de pneumonia na concentração de 200/25 mcg (18,4/1000 pacientes ano) em comparação com a concentração de 100/25 mcg. Alguns dos eventos de pneumonia levaram à hospitalização com ambas as concentrações e não foram observadas diferenças na incidência de eventos graves entre as duas concentrações.

****Eventos cardiovasculares (ver em Advertências e Precauções)**

Para o estudo SUMMIT (ver descrição acima), eventos adversos cardiovasculares são observados na tabela abaixo.

Eventos observados durante o tratamento	Número de indivíduos (%) [Taxa de eventos por 1000 Anos de Tratamento]			
	FF/VI 100/25 N=4,140	FF 100 N=4,157	VI 25 N=4,140	Placebo N=4,131
Cardiovascular	735 (18) [163]	699 (17) [157]	707 (17) [157]	695 (17) [164]
Cardiovascular grave	350 (8) [64.5]	320 (8) [58.1]	337 (8) [59.2]	318 (8) [63.2]
Morte cardiovascular adjudicada	82 (2) [11.7]	80 (2) [11.6]	90 (2) [12.9]	86 (2) [13.0]

FF = furoato de fluticasona; VI - vilanterol

***Fraturas**
Em dois estudos de 12 meses, em um total de 3.255 pacientes com DPOC, a incidência de fraturas ósseas em geral foi baixa em todos os grupos de tratamento, com maior incidência em todos os grupos do **Relvar® Ellipta®** (2%) comparado com o grupo trifenatato de vilanterol 25 mcg (< 1%). Embora houvesse mais fraturas nos grupos **Relvar® Ellipta®** em comparação com o grupo trifenatato de vilanterol 25 mcg, fraturas associadas geralmente com o uso de corticosteroides (por exemplo: compressão medular/fratura coluna, quadril e acetabular) ocorreram em < 1% dos grupos tratados com **Relvar® Ellipta®** e trifenatato de vilanterol.

Para o estudo SUMMIT (ver descrição acima), fraturas foram observadas na tabela abaixo.

Eventos observados durante o tratamento	Número de indivíduos (%) [Taxa de evento por 1000 Anos de Tratamento]			
	FF/VI 100/25 N=4,140	FF 100 N=4,157	VI 25 N=4,140	Placebo N=4,131
Todas as fraturas	82 (2) [13.6]	66 (2) [12.8]	74 (2) [13.2]	69 (2) [11.5]
Fraturas comumente associadas ao uso de corticosteroide inalatório	23 (<1) [3.4]	24 (<1) [3.9]	17 (<1) [2.4]	13 (<1) [2.1]

FF = furoato de fluticasona; VI - vilanterol

Em uma análise integrada de 11 estudos sobre asma (7.034 pacientes), a incidência de fraturas foi < 1% e geralmente associada com trauma.

Dados pós-comercialização

Reações comuns (>1/100 e <1/10): espasmos musculares.

Reações incomuns (> 1/1.000 e < 1/100): hiperglicemia

Reações raras (> 1/10.000 e < 1/1000): reações de hipersensibilidade, incluindo anafilaxia, angioedema, *rash* e urticaria; palpitações e taquicardia; ansiedade, tremor; broncoespasmo paradoxal.

Em casos de eventos adversos, notifique pelo Sistema VigiMed, disponível no Portal da Anvisa.

10. SUPERDOSE

Sinais e sintomas:
Uma superdosagem de **Relvar® Ellipta®** pode produzir sinais e sintomas devido às ações dos componentes individuais, incluindo as observadas com superdosagem de outros beta$_2$-agonistas e consistentes com os conhecidos efeitos de classe de corticosteroides inalados (consulte Advertências e Precauções).

Tratamento:
Não há tratamento específico para superdosagem com o **Relvar® Ellipta®**. No caso de superdosagem, o paciente deve receber tratamento auxiliar com monitoramento adequado, se necessário.
O uso de betabloqueadores cardiosseletivos só deve ser considerado para efeitos de forte superdosagem de trifenatato de vilanterol que sejam clinicamente preocupantes e que não respondam às medidas de apoio. Os medicamentos betabloqueadores cardiosseletivos devem ser usados com cautela em pacientes com histórico de broncoespasmo.
Um tratamento adicional deve ser clinicamente indicado ou conforme recomendado pelo centro nacional de intoxicação, onde disponível.

Em caso de intoxicação ligue para 0800 722 6001, se você precisar de mais orientações.

III - DIZERES LEGAIS Registro: 1.0107.0299

Produzido por: Glaxo Operations UK Limited.
Priory Street, Ware, Hertfordshire, SG12 0DJ – Inglaterra

Importado e Registrado por: **GlaxoSmithKline Brasil Ltda.**
Estrada dos Bandeirantes, 8464 - Rio de Janeiro - RJ
CNPJ: 33.247.743/0001-10

VENDA SOB PRESCRIÇÃO.

L1959_relvar_po_inalação_EU_GDS12

Relvar® Ellipta®
Modelo de texto de bula – Profissional de saúde

Esta bula foi aprovada pela Anvisa em 06/05/2025.

Relvar® Ellipta®
Modelo de texto de bula – Paciente

LEIA ESTA BULA ATENTAMENTE ANTES DE INICIAR O TRATAMENTO

I - IDENTIFICAÇÃO DO MEDICAMENTO

Relvar® Ellipta®
furoato de fluticasona/trifenatato de vilanterol

APRESENTAÇÃO
Relvar® é um pó para inalação por via oral composto por dois strips, sendo 1 strip com furoato de fluticasona e um strip com trifenatato de vilanterol, acondicionados em um dispositivo plástico (Ellipta®) que contém 14 ou 30 doses. O dispositivo Ellipta® é embalado em uma bandeja com tampa laminada.

Cada inalação de **Relvar® Ellipta®** 100/25 mcg fornece uma dose de 92/22 mcg de furoato de fluticasona e vilanterol.

Cada inalação de **Relvar® Ellipta®** 200/25 mcg fornece uma dose de 184/22 mcg de furoato de fluticasona e vilanterol.

USO INALATÓRIO POR VIA ORAL
USO ADULTO E PEDIÁTRICO ACIMA DE 12 ANOS

COMPOSIÇÃO
Cada dose contém:
Relvar® Ellipta® 100 mcg/25 mcg
furoato de fluticasona .....100 mcg
trifenatato de vilanterol (equivalente a 25 mcg de vilanterol).....40 mcg
Excipiente: lactose monoidratada e estearato de magnésio q.s.p. .....1 dose
Relvar® Ellipta® 200 mcg/25 mcg
furoato de fluticasona .....200 mcg
trifenatato de vilanterol (equivalente a 25 mcg de vilanterol).....40 mcg
Excipiente: lactose monoidratada e estearato de magnésio q.s.p. .....1 dose

II - INFORMAÇÕES AO PACIENTE

1. PARA QUE ESTE MEDICAMENTO É INDICADO?
Relvar® Ellipta® 100/25 mcg é utilizado para o tratamento regular da doença pulmonar obstrutiva crônica (DPOC) em adultos e da asma em adultos e adolescentes a partir de 12 anos de idade.

Relvar® Ellipta® 200/25 mcg é utilizado para o tratamento da asma em adultos e adolescentes a partir de 12 anos de idade.

A asma acontece quando os músculos ao redor das vias aéreas menores se tornam contraídos (broncoconstrição), inchados e irritados (inflamação). Os sintomas vêm e vão e incluem dificuldade de respirar, chiado, aperto no peito e tosse.

A doença pulmonar obstrutiva crônica (DPOC) acontece quando as vias aéreas se tornam inflamadas e espessas, geralmente devido tabagismo. É uma condição de longo prazo que piora lentamente. Os sintomas incluem dificuldade de respirar, tosse, desconforto no peito e tosse com muco. Foi demonstrado que **Relvar® Ellipta®** reduz a recidiva dos sintomas da DPOC.

2. COMO ESTE MEDICAMENTO FUNCIONA?
O furoato de fluticasona pertence a um grupo de medicamentos chamado corticosteroides, com frequência chamado simplesmente de esteroides. Os corticosteroides reduzem a inflamação. Eles reduzem o inchaço e irritação nas passagens de ar mais estreitas dos pulmões e assim melhoram problemas respiratórios. Os corticosteroides também ajudam a prevenir ataques de asma.
O furoato de fluticasona não deve ser confundido com outros esteroides, como os esteroides anabolizantes usados erroneamente por alguns atletas.
O vilanterol pertence a um grupo de medicamentos chamado broncodilatadores. Ele relaxa os músculos das passagens de ar nos pulmões. Isto ajuda a abrir as vias aéreas e facilita a entrada e saída de ar nos pulmões. Quando usado regularmente, ajuda as vias aéreas a permanecerem abertas.
Quando você usar regularmente estes dois medicamentos, eles ajudarão a controlar suas dificuldades respiratórias.

3. QUANDO NÃO DEVO USAR ESTE MEDICAMENTO?
O uso de **Relvar® Ellipta®** é contraindicado para pacientes com alergia grave à proteína do leite e para os pacientes que tenham demonstrado hipersensibilidade ao furoato de fluticasona, ao trifenatato de vilanterol ou a qualquer componente da formulação (ver o item Composição).

4. O QUE DEVO SABER ANTES DE USAR ESTE MEDICAMENTO?
Não use **Relvar® Ellipta®**:
- Se você for alérgico a lactose ou à proteína do leite;
- Se você for alérgico ao furoato de fluticasona, ao trifenatato de vilanterol ou a qualquer outro ingrediente da formulação;
Se você pensa que qualquer uma destas condições se aplica a você, não use **Relvar® Ellipta®** até que tenha verificado com seu médico;
Se você foi diagnosticado com intolerância a alguns açúcares, ou a proteína do leite, fale com seu médico antes de usar **Relvar® Ellipta®**.

Atenção: Contém lactose. Este medicamento não deve ser usado por pessoas com síndrome de má-absorção de glicose-galactose.

Converse com o seu médico antes de usar **Relvar® Ellipta®**:

- Se você tiver doença no fígado, pois você pode ter mais chance de apresentar efeitos colaterais;
- Se você tiver problemas cardíacos ou pressão arterial alta;
- Se você tiver tuberculose pulmonar ou infecções crônicas ou não tratadas;
- Se você tiver histórico de diabetes ou tiver níveis aumentados de açúcar (glicose) no sangue.

Procure seu médico se você apresentar alguns dos sintomas a seguir, enquanto estiver utilizando **Relvar® Ellipta®**:
- visão turva ou outro problema visual;
- sensação de sede excessiva, vontade frequente de urinar ou cansaço inexplicável (sinais de altos níveis de glicose (açúcar) no sangue).

Reações alérgicas respiratórias imediatas - procure assistência médica.
Se sua respiração ou chiado piorar logo após o uso de **Relvar® Ellipta®**, suspenda o uso imediatamente e informe seu médico o mais rápido possível.

Infecções nos pulmões
Se você estiver utilizando **Relvar® Ellipta®** para tratamento da DPOC pode haver um maior risco de você desenvolver uma infecção dos pulmões conhecida como pneumonia. Veja a seção 8 (Quais os males este medicamento pode me causar?) para informações sobre os sintomas a serem observados enquanto utilizar **Relvar® Ellipta®**. Informe o seu médico o mais rapidamente possível caso você apresente qualquer um dos sintomas.

Crianças e adolescentes
Este medicamento não deve ser utilizado por crianças menores de 12 anos no tratamento da ASMA, ou para crianças e adolescentes de qualquer idade para o tratamento da DPOC.

Outros medicamentos e **Relvar® Ellipta®:**

Informe seu médico se você está tomando, tomou recentemente ou pode vir a tomar qualquer outro medicamento. Isto inclui medicamentos obtidos sem prescrição.

Alguns medicamentos podem afetar a maneira como **Relvar® Ellipta®** age, ou aumentar a possibilidade de que você apresente efeitos colaterais. Entre eles o cetoconazol (para tratar infecções fúngicas), os betabloqueadores que são utilizados para tratar pressão arterial alta (ex. metoprolol), ritonavir (para tratar infecções virais) e agonista seletivo do receptor $beta_2$ adrenérgico de longa ação (salmeterol).
Informe seu médico se você estiver tomando algum destes medicamentos.

Gravidez e lactação
Seu médico irá considerar o benefício para você e o risco para seu bebê ao usar **Relvar® Ellipta®** enquanto você estiver grávida.
Se você está grávida ou pensa que pode estar grávida, **não use Relvar® Ellipta®** sem perguntar ao seu médico.
Não se sabe se os ingredientes de **Relvar® Ellipta®** podem passar para o leite materno. Se você estiver amamentando, confirme com seu médico antes de usar **Relvar® Ellipta®**.

Este medicamento não deve ser utilizado por mulheres grávidas sem orientação médica ou do cirurgião-dentista.
Uso criterioso no aleitamento ou na doação de leite humano. O uso deste medicamento no período da lactação depende da avaliação e acompanhamento do seu médico ou cirurgião-dentista.

Efeitos sobre a Capacidade de Dirigir e Usar Máquinas
É improvável que este medicamento afete a sua capacidade de conduzir ou utilizar máquinas.

Informe ao seu médico ou cirurgião-dentista se você está fazendo uso de algum outro medicamento.
Não use medicamento sem o conhecimento do seu médico. Pode ser perigoso para a sua saúde.

5. ONDE, COMO E POR QUANTO TEMPO POSSO GUARDAR ESTE MEDICAMENTO?

Cuidados de armazenamento
O produto deve ser mantido em sua embalagem original, em temperatura ambiente (entre 15ºC e 30ºC).

Após aberto, válido por 1 mês.
Número de lote e datas de fabricação e validade: vide embalagem.
Não use medicamento com o prazo de validade vencido. Guarde-o em sua embalagem original.

Aspectos físicos / Características organolépticas
O inalador plástico Ellipta® consiste de um dispositivo cinza claro, com tampa azul e contador de dose embalados em uma bandeja contendo dessecante. A bandeja é vedada com uma tampa laminada destacável.
O inalador contém duas tiras de strip com 14 ou 30 doses regularmente distribuídas, cada uma contendo pó branco.

Todo medicamento deve ser mantido fora do alcance das crianças.
Antes de usar, observe o aspecto do medicamento. Caso ele esteja no prazo de validade e você observe alguma mudança no aspecto, consulte o farmacêutico para saber se poderá utilizá-lo.

6. COMO DEVO USAR ESTE MEDICAMENTO?

Relvar® Ellipta® é indicado apenas para inalação por via oral.

Relvar® Ellipta® deve ser administrado uma vez por dia, de manhã ou à noite, no mesmo horário todos os dias.

Relvar® Ellipta® deve ser utilizado regularmente, mesmo quando assintomático.

É muito importante que você use **Relvar® Ellipta®** todos os dias, como instruído pelo seu médico. Isto ajudará a mantê-lo livre dos sintomas ao longo do dia e da noite.

Relvar® Ellipta® não deve ser usado para alívio de ataque súbito de falta de ar ou chiado. Se você tiver este tipo de ataque você deve usar o medicamento de resgate prescrito pelo seu médico.
Se você sentir que está ficando sem ar ou com chiado mais frequentemente do que o normal, ou se você estiver usando o seu inalador de ação rápida mais que o usual, procure seu médico.

Posologia
Tratamento da Asma
- **Adultos e adolescentes com 12 anos de idade ou mais:**

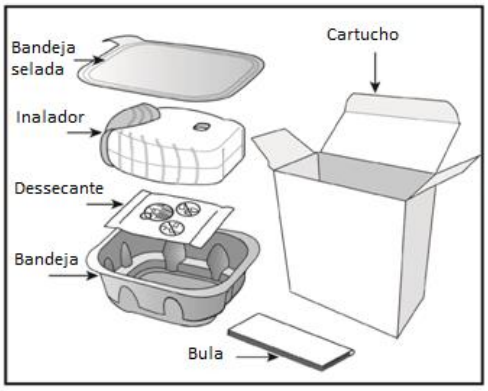
A dosagem recomendada é de uma inalação de **Relvar® Ellipta®** 100/25 mcg uma vez ao dia no mesmo horário todos os dias.
Se você tem asma grave, o seu médico pode recomendar que você utilize uma inalação de **Relvar® Ellipta®** 200/25 mcg uma vez por dia, no mesmo horário todos os dias.

Tratamento da DPOC
- **Adultos maiores de 18 anos:**

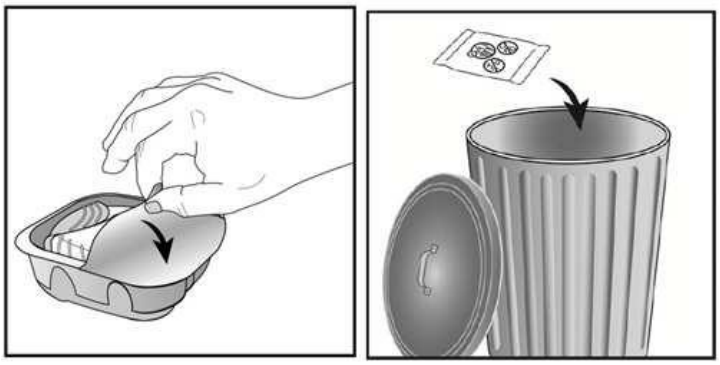
A dosagem recomendada é de uma inalação de **Relvar® Ellipta®** 100/25 mcg uma vez ao dia.
O **Relvar® Ellipta®** 200/25 mcg não é indicado para pacientes com DPOC.

Modo de uso
Quando utilizar o inalador **Ellipta®** pela primeira vez, não é necessário verificar se esse dispositivo está funcionando corretamente e não é preciso prepará-lo especialmente para uso. Deve-se apenas seguir as instruções, passo a passo, a seguir.

O cartucho de Relvar® Ellipta® contém:



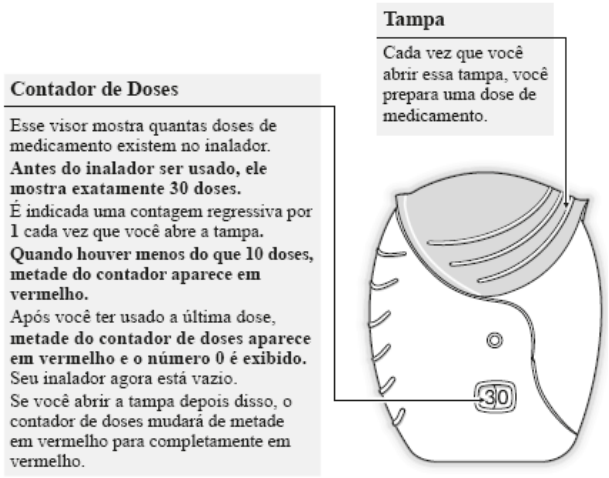
O inalador **Ellipta®** é fornecido em uma bandeja selada. Não abra a bandeja até que esteja pronto para inalar uma dose do medicamento. Quando estiver pronto para usar o inalador, remova a tampa da bandeja. A bandeja contém um sachê dessecante, cuja função é reduzir a umidade. Deve-se descartar esse dessecante. Não se deve ingerir nem inalar esse material.



Quando o inalador é retirado da bandeja selada, estará na posição "fechado". Não abra o inalador até que esteja pronto para inalar uma dose do medicamento. Anote a "data de descarte" no rótulo do inalador. A data de descarte é 1 mês após a data de abertura da bandeja. Após essa data o inalador não deverá ser utilizado.

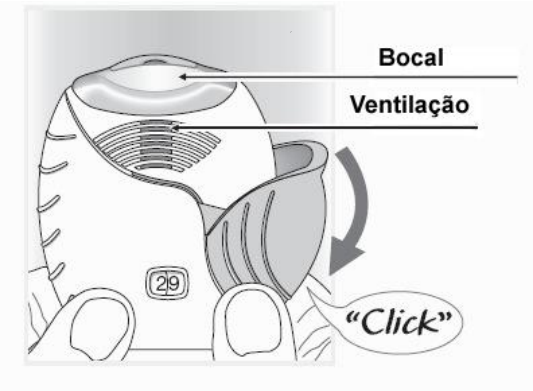
O seu inalador **Ellipta®** pode conter 30 ou 14 doses. As instruções para o inalador **Ellipta®** com 30 doses, a seguir, também se aplicam ao dispositivo com 14 doses.

a) Leia as instruções a seguir antes de iniciar a inalação:
Se abrir e fechar a tampa sem inalar o medicamento, você perderá a dose.
A dose perdida será mantida com segurança dentro do inalador, porém não estará mais disponível para uso.
Não é possível em uma mesma inalação ocorrer o uso de dose dupla ou dose extra.



b) Como preparar a dose:

- A tampa só deve ser aberta quando você estiver pronto para inalar a dose. Não agite o inalador.
- Deslize a tampa completamente para baixo até você ouvir um clique.



- O medicamento está pronto para ser inalado. Para confirmar isso, o contador de doses mostrará que há uma dose a menos.
- Se o contador de doses não realizar a contagem regressiva quando você ouvir o clique, o inalador não fornecerá o medicamento. Leve o inalador para o farmacêutico para aconselhamento.
- Não agite o inalador em momento nenhum.

c) Como inalar o medicamento:

- Sente-se ou fique de pé em posição confortável.
- Segurando o inalador longe da boca, expire (solte o ar) confortavelmente o máximo que puder. Não expire (solte o ar) sobre o inalador.
- Coloque o bocal entre seus lábios e feche-os firmemente ao redor dele.
- Não bloqueie a entrada de ar com os dedos.

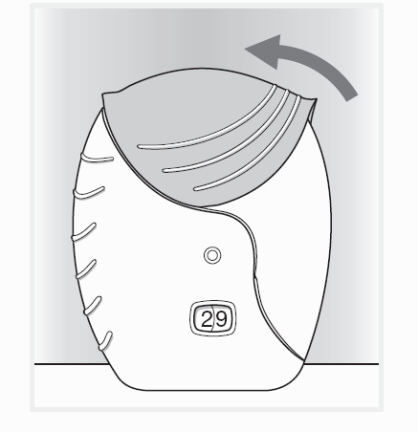
- Faça uma inspiração longa, constante e profunda pela boca. Segure esta inspiração por pelo menos 3-4 segundos.
- Remova o inalador **Ellipta®** da boca.
- Expire lenta e suavemente.

Mesmo quando usar o inalador **Ellipta®** corretamente, poderá não sentir o gosto ou perceber o uso do medicamento.
Se quiser limpar o bocal, utilize um pano seco antes de fechar a tampa.

d) Feche o inalador:

- Deslize a tampa para cima até fechar o bocal.

Seus lábios se ajustam sobre o formato arredondado do bocal para inalação.



- Lave a boca com água sem engolir, depois de usar o inalador.

Siga a orientação de seu médico, respeitando sempre os horários, as doses e a duração do tratamento. Não interrompa o tratamento sem o conhecimento do seu médico.

7. O QUE DEVO FAZER QUANDO EU ME ESQUECER DE USAR ESTE MEDICAMENTO?
Não tome uma dose extra para compensar uma dose perdida. Apenas tome sua próxima dose no horário habitual.
Se você ficar sem ar ou com chiado, ou desenvolver qualquer outro sintoma de ataque de asma use o seu inalador de ação rápida ou procure ajuda médica.
Em caso de dúvidas, procure orientação do farmacêutico ou de seu médico, ou cirurgião-dentista.

8. QUAIS OS MALES QUE ESTE MEDICAMENTO PODE ME CAUSAR?

Reações alérgicas:

São raras as reações alérgicas após o uso de **Relvar® Ellipta®** (ocorrem em menos de uma a cada mil pessoas). Se você apresentar algum dos sintomas a seguir, interrompa o uso deste medicamento e avise ao seu médico imediatamente:

- erupções na pele (urticária) ou vermelhidão;
- inchaço, às vezes no rosto ou boca (angioedema);
- tornar-se muito sibilante ou respirando com chiado, com tosse ou apresentar dificuldade para respirar;
- sentir-se fraco repentinamente ou com sensação de desmaio (pode levar a um colapso ou perda de consciência).

Dificuldade Respiratórias imediatas:

Se sua respiração ou chiado ficarem piores logo após o uso de **Relvar® Ellipta®**, pare de usá-lo imediatamente, e avise a seu médico o mais rápido possível.

Infecção dos pulmões (pneumonia):

Avise seu médico se você tiver qualquer um dos seguintes sintomas enquanto usa **Relvar® Ellipta®**, pois estes podem ser sintomas de uma infecção pulmonar.

- febre ou calafrios;
- aumento na produção do escarro, alteração na cor do escarro;
- aumento da tosse ou aumento da dificuldade em respirar.

Reações muito comuns (ocorre em mais de 10% dos pacientes que utilizam esse medicamento):

- resfriado comum;
- dor de cabeça.

Reações comuns (ocorre entre 1% e 10% dos pacientes que utilizam esse medicamento):

- infecção dos pulmões (pneumonia);
- placas doloridas na boca ou garganta causadas por infecção fúngica (candidíase). Enxaguar sua boca com água imediatamente após o uso de **Relvar® Ellipta®** pode ajudar a parar o desenvolvimento deste efeito colateral;
- inflamação dos pulmões (bronquite);
- infecção dos seios nasais ou garganta;
- gripe (influenza);
- dor e irritação na garganta;
- inflamação dos seios da face (sinusite);
- nariz entupido, escorrendo ou coçando;
- tosse;
- distúrbios da voz;
- dor de estômago (dor abdominal);
- dor nas costas;
- enfraquecimento dos ossos, levando a fraturas;
- temperatura alta (febre);
- dor nas articulações;
- espasmos musculares (contrações involuntárias do músculo).

Reações incomuns (ocorre entre 0,1% e 1% dos pacientes que utilizam esse medicamento):

- batimento cardíaco irregular;

- aumento nos níveis de açúcar no sangue (hiperglicemia).

Reações raras (ocorrem entre 0,01% e 0,1% dos pacientes que utilizam este medicamento):
- reações alérgicas (também descritas no tópico acima);
- batimentos cardíacos acelerados (taquicardia);
- percepção dos batimentos cardíacos (palpitações);
- ansiedade;
- tremor;
- falta de ar acompanhada de tosse incessante, chiado e dor no peito (broncoespasmo paradoxal).

Informe ao seu médico, cirurgião-dentista ou farmacêutico o aparecimento de reações indesejáveis pelo uso do medicamento. Informe também à empresa através do seu serviço de atendimento.

9. O QUE FAZER SE ALGUÉM USAR UMA QUANTIDADE MAIOR DO QUE A INDICADA DESTE MEDICAMENTO?
Se você acidentalmente inalar uma dose maior de **Relvar® Ellipta®** do que aquela que seu médico lhe instruiu, informe o seu médico o mais rapidamente possível. Você pode notar que seu coração está batendo mais rapidamente que o habitual, que você está tremendo ou que tem dor de cabeça.

Se você tem usado doses maiores do que o indicado por um longo período de tempo, é particularmente importante que você peça orientação para seu médico. Isto porque grandes doses de **Relvar® Ellipta®** podem reduzir a quantidade de hormônios esteroides produzidos naturalmente por seu corpo.

Não há tratamento específico para overdose com o **Relvar® Ellipta®**. No caso de superdose, o paciente deve receber tratamento auxiliar com monitoração adequada, se necessário. Um tratamento adicional deve ser clinicamente indicado ou conforme recomendado pelo centro nacional de intoxicação, onde disponível.

Em caso de uso de grande quantidade deste medicamento, procure rapidamente socorro médico e leve a embalagem ou bula do medicamento se possível. Ligue para 0800 722 6001, se você precisar de mais orientações.

III - DIZERES LEGAIS
Registro: 1.0107.0299

Produzido por: Glaxo Operations UK Limited.
Priory Street, Ware, Hertfordshire, SG12 0DJ – Inglaterra

Importado e Registrado por: **GlaxoSmithKline Brasil Ltda.**
Estrada dos Bandeirantes, 8464 - Rio de Janeiro - RJ
CNPJ: 33.247.743/0001-10

VENDA SOB PRESCRIÇÃO.

SAC
SERVIÇO DE ATENDIMENTO AO CONSUMIDOR GSK
0800 701 22 33
brgsk.com/pt-br/fale-conosco

L1959_relvar_po_inalação_EU_GDS12

Relvar® Ellipta®
Modelo de texto de bula – Paciente

Esta bula foi aprovada pela Anvisa em 06/05/2025.