

**VENTA BAJO RECETA CAPSÚLAS DURAS CON POLVO PARA INHALAR VIA INHALATORIA ORAL**

# Aerocare® Indacaterol 110 µg + Glícopirronio 50 µg

**Composición:** Cada cápsula dura con polvo para inhalar contiene:
Indacaterol (equi a Málscato de Indacaterol) 143,0 µg..... 110 µg
Glícopirronio (equi a Bromuro de Glícopirronio) 63,0 µg..... 50 µg
Excipientes..... 0,5 mg

**Mecanismo de Acción:**

-*Combinación Indacaterol / Glícopirronio:* Cuando indacaterol y glícopirronio se administran asociados en este producto, proporcionan eficacia aditiva debido a sus diferentes mecanismos de acción actuando en diferentes receptores y vías distintas para lograr la relajación del músculo liso. Debido a la densidad diferencial de receptores beta2-adrenérgicos y receptores-M3 en las vías respiratorias centrales en comparación con las vías respiratorias periféricas, los agonistas beta2 deben ser más eficaces en la relajación de las vías respiratorias periféricas, mientras que un compuesto anticolinérgico puede ser más eficaz en las vías respiratorias centrales. Por lo tanto, una combinación de un agonista beta2-adrenérgico y de un antagonista muscarínico puede resultar beneficiosa para obtener una broncodilatación tanto en las vías respiratorias periféricas como centrales del pulmón humano.

-*Indacaterol:* Indacaterol es un agonista beta2-adrenérgico de larga duración para la administración una vez al día.

Los efectos farmacológicos de los agonistas de los adrenorreceptores beta2, incluido indacaterol, son atribuibles, al menos en parte, a la estimulación de la adenil ciclasa intracelular, la enzima que cataliza la conversión del trifosfato de adenosina (ATP) en 3',5'-monofosfato de adenosina (AMP) cíclico (AMP cíclico). El aumento de los niveles deAMP cíclico, causa relajación del músculo liso bronquial. Estudios in vitro han demostrado que indacaterol tiene una actividad agonista en los receptores beta2, que es varias veces superior a la observada en los receptores beta1 y beta3. Cuando se inyecta, el indacaterol actúa localmente en los pulmones como broncodilatador. El indacaterol es un agonista parcial del receptor beta2-adrenérgico humano con una potencia del orden nanomolar.

Aunque los receptores beta2-adrenérgicos son los receptores adrenérgicos predominantes en el músculo liso bronquial y los receptores beta1-adrenérgicos son los predominantes en el corazón humano, en este órgano existen también receptores beta2-adrenérgicos que representan entre el 10 y el 50% del total de receptores adrenérgicos. Su presencia en el corazón plantea la posibilidad de que incluso los agonistas beta2-adrenérgicos altamente selectivos puedan tener efectos cardíacos.

-*Glícopirronio:* El glícopirronio es un antagonista de los receptores muscarínicos (anticolinérgico) de larga duración administrado por vía inhalatoria una vez al día como tratamiento broncodilatador de mantenimiento de la EPOC. Los nervios parasimpáticos constituyen la vía neural broncoconstrictora principal de las vías respiratorias, y el tono colinérgico es el componente reversible clave de la obstrucción del flujo de aire en la EPOC. El glícopirronio actúa bloqueando la acción broncoconstrictora de la acetilcolina en las células del músculo liso de las vías respiratorias, produciendo la dilatación de estas últimas. El bromuro de glícopirronio es un antagonista de alta afinidad por el receptor muscarínico. Estudios de unión de radioligandos han demostrado una selectividad superior a 4 veces para los receptores humanos M3 que para los receptores humanos M2.

**Efectos farmacodinámicos:** La combinación de indacaterol y glícopirronio mostró un rápido inicio de acción a los 5 minutos después de la dosis. El efecto permanece constante durante el intervalo de dosis completo de 24hs. El efecto broncodilatador medio derivado de las determinaciones seriadas del FEV1 durante 24 hs fue de 320 ml después de 28 semanas de tratamiento. El efecto fue significativamente mayor en la combinación indacaterol/salmeterol comparado con indacaterol, glícopirronio o tiotropio en monoterapia (la diferencia fue de 110 ml para cada comparación). No hubo evidencia de taquifilia en el efecto de la combinación indacaterol/ glícopirronio con el paso del tiempo, comparado con placebo o sus componentes en monoterapia.

**Eficacia clínica y seguridad:** El programa de desarrollo clínico de Fase III de la combinación indacaterol/ glícopirronio incluyó seis estudios en los que participaron más de 8.000 pacientes:

1) un ensayo de 26 semanas de duración controlado con placebo y tratamiento activo (indacaterol una vez al día, glícopirronio una vez al día, tiotropio en régimen abierto una vez al día); 2) un ensayo de control activo para la combinación indacaterol/salmeterol dos veces al día); 3) un ensayo de control activo de 64 semanas (glícopirronio una vez al día, tiotropio en régimen abierto una vez al día); 4) un ensayo de 52 semanas controlado con placebo 5) un ensayo de tolerancia al ejercicio de 3 semanas controlado con placebo y con tratamiento activo (tiotropio una vez al día); y 6) un ensayo de control activo de 52 semanas (fluticasona/salmeterol dos veces al día).

En cuatro de estos estudios se reclutaron pacientes que presentaban un diagnóstico clínico de EPOC de moderada a grave. En el ensayo de 64 semanas se reclutaron pacientes que presentaban EPOC de moderada a muy grave con antecedentes de exacerbaciones de EPOC moderadas o graves 21 en el año anterior. En el ensayo control activo de 52 semanas, se incluyeron pacientes que tenían EPOC de moderada a muy grave con antecedentes de exacerbaciones por EPOC de moderada a grave 21 en el año anterior.

**Efectos sobre la función pulmonar:** Indacaterol/ glícopirronio mostró mejoras clínicamente importantes en la función pulmonar (medida a través del volumen espiratorio máximo forzado en un segundo, FEV1) en varios ensayos clínicos.

En ensayos de Fase III, los efectos broncodilatadores se observaron en los 5 minutos después de la primera dosis y se mantuvieron desde la primera dosis hasta el fin del intervalo de 24 horas. No se produjo atenuación del efecto broncodilatador con el transcurso del tiempo. La magnitud del efecto fue dependiente del grado de reversibilidad de la limitación al flujo de aire basal (analizado por la administración de un broncodilatador antagonista muscarínico de corta duración y un broncodilatador agonista beta2 de corta duración): Los pacientes con el grado más bajo de reversibilidad basal (<5% generalmente presentaron una respuesta broncodilatadora inferior que los pacientes con un grado de reversibilidad basal superior (>5%).

**Resultados generales con sintomatología:**

-*Diseña:* Indacaterol/ glícopirronio redujo de forma estadísticamente significativa la disnea evaluada por el Índice Transcador de Disnea (TD): demostró una mejora estadísticamente significativa de la puntuación focal del TD.

-*Calidad de vida relacionada con la salud:* Indacaterol/ glícopirronio también ha demostrado un efecto estadísticamente significativo sobre la calidad de vida relacionada con la salud valorada a través del Cuestionario respiratorio de St. George (SGRQ) a juzgar por la reducción de la puntuación total del SGRQ.

-*Actividades diarias:* Indacaterol/ glícopirronio demostró una mejora estadísticamente superior en comparación con tiotropio en el porcentaje de días capaces de realizar las actividades diarias habituales en el período de 26 semanas (diferencia de media por MC del tratamiento 8,45%, p<0,01). A la semana 64, mostró mejora numérica con respecto a glícopirronio (diferencia de media por MC del tratamiento 1,95%; p=,175) y una mejora estadística con respecto a tiotropio (diferencia de media por MC del tratamiento 4,96%; p=0,001).

-*Exacerbaciones de la EPOC:* En un ensayo de 64 semanas que comparaba Indacaterol/ glícopirronio (n=729) glícopirronio (n=730) y tiotropio (n=737), Indacaterol/ glícopirronio redujo la tasa anualizada de exacerbaciones de la EPOC moderadas o graves en un 12% comparado con glícopirronio (p=0,038) y en un 10% comparado con tiotropio (p=0,096).

-*Uso de medicación de rescate:* Durante 26 semanas, Indacaterol/ glícopirronio redujo de forma estadísticamente significativa el uso de medicación de rescate (salbutamol) en 0,96 inhalaciones por día (p<0,001) comparado con placebo, 0,54 inhalaciones por día (p<0,001) comparado con tiotropio y 0,39 inhalaciones por día (p=0,019) comparado con fluticasona/salmeterol.

-*Tolerancia al ejercicio:* Indacaterol/ glícopirronio, administrado por la mañana, redujo la hiperinsuflación dinámica y prolongó el tiempo de esfuerzo sostenido desde la primera dosis en adelante.

**Palabras clave:** EPOC, Agencia Europea de Medicamentos, ha emitido al título de la obligación de presentar los resultados de sus ensayos realizados con Indacaterol/ glícopirronio en todos los grupos de la población pediátrica en enfermedad pulmonar obstructiva crónica (EPOC).

**Farmacocinética:**

**Absorción - Indacaterol/ glícopirronio.** Tras la inhalación de indacaterol/ glícopirronio, la mediana del tiempo para alcanzar la concentración plasmática máxima de indacaterol y glícopirronio fue aproximadamente de 15 minutos y 5 minutos, respectivamente. En base a los datos de comportamiento in vitro, se espera que los dosis de indacaterol liberada a los pulmones sea similar para indacaterol/ glícopirronio y para indacaterol liberado. La exposición a indacaterol en estado estacionario tras la inhalación de indacaterol/ glícopirronio fue similar o ligeramente inferior a la exposición sistémica tras la inhalación de indacaterol en monoterapia. Tras la inhalación de indacaterol/ glícopirronio, la biodisponibilidad absoluta de indacaterol se ha estimado que variaba entre el 61 y el 85% de la dosis liberada, y la de glícopirronio fue aproximadamente del 47% de la dosis liberada. La exposición a glícopirronio en estado estacionario tras la inhalación de indacaterol/ glícopirronio fue similar a la exposición sistémica tras la inhalación de glícopirronio en monoterapia.

-*Indacaterol:* Las concentraciones de indacaterol en estado estacionario se alcanzaron entre los 12 y 15 días tras la administración de una dosis única diaria. La tasa de acumulación media de indacaterol, es 10,5 veces, el AUC durante el período de dosificación de 24 horas en el día 14 o día 15 comparado con el día 1, se encontró comprendido entre 2,9 y 3,8 para dosis únicas diarias inhaladas entre 60 microgramos y 480 microgramos (dosis liberada).

-*Glícopirronio:* En pacientes con EPOC, el estado estacionario farmacocinético del glícopirronio se alcanzó en el plazo de una semana después de iniciar el tratamiento. Los promedios en estado estacionario de las concentraciones plasmáticas máximas y mínimas del glícopirronio, para un régimen de dosis una vez al día recomendado, fueron de 166 picogramos/ml y 9 picogramos/ml, respectivamente. La exposición a glícopirronio en estado estacionario (AUC en el intervalo de dosis de 24 horas) fue aproximadamente de 1.4 a 1,7 veces más elevada que la observada después de la primera dosis. **Distribución - Indacaterol:** Tras la infusión intravenosa el volumen de distribución de indacaterol durante la fase de eliminación terminal fue de 2557 litros, lo cual indica una distribución muy amplia. La unión in vitro a proteínas séricas y plasmáticas humanas fue aproximadamente del 95%.

-*Glícopirronio:* Después de la dosis intravenosa, el volumen de distribución del glícopirronio en estado estacionario fue de 83 litros y en la fase terminal de 376 litros. El volumen de distribución aparente en la fase terminal tras la inhalación fue casi 20 veces mayor, reflejando una eliminación mucho más lenta después de la inhalación (unión de glícopirronio a las proteínas plasmáticas humanas in vitro fue del 38% a altas concentraciones de 1 a 10 nanogramos/ml).

-*Botransformación - Indacaterol:* Tras la administración oral de indacaterol radiomarcado en un ensayo ADME (absorción, distribución, metabolismo, excreción) en humanos, el indacaterol inalterado fue el principal componente en el suero, y representaba aproximadamente un tercio del total de AUC de 24 horas relacionada con el fármaco. El metabolito más abundante en el suero fue el derivado hidroxilado. Otros metabolitos importantes fueron O-glucuronidos fenólicos de indacaterol e indacaterol hidroxilado. Se identificaron, asimismo, otros metabolitos, un diastereómero del derivado hidroxilado, un N-glucuronido de indacaterol, y productos C- y N-desalquilados. In vitro, el isóformo UGT1A1 es el principal contribuyente del aclaramiento metabólico de indacaterol. Sin embargo, tal y como se mostró

en un ensayo clínico en poblaciones con diferentes genotipos UGT1A1, el genotipo UGT1A1 no afectó significativamente a la exposición sistémica de indacaterol. Se hallaron metabolitos oxidativos en incubaciones con CYP1A1, CYP2D6, y CYP3A4 recombinantes. Se concluyó que CYP3A4 es la principal sustrato responsable de la hidroxilación del indacaterol. Otros estudios in vitro indicaron que el indacaterol es un sustrato de baja afinidad de la bomba de flujo P-gp.

-*Glícopirronio:* Los estudios de metabolismo in vitro mostraron vías metabólicas concordantes para el bromuro de glícopirronio entre animales y humanos. Se observó hidroxilación directa como resultado una variedad de metabolitos mono y dihidroxilados e hidrólisis directa dando como resultado la formación de un derivado ácido carboxílico (M9). In vivo, el M9 se formó a partir de la fracción de dosis tragada del bromuro de glícopirronio inhalado. Se encontraron en otros humanos conjugados glucuronídico y/o sulfato de glícopirronio después de la inhalación repetida, sumando aproximadamente el 3% de la dosis liberada. Múltiples isoenzimas CYP contribuyen a la biotransformación oxidativa del glícopirronio. No es probable que exista una interacción farmacológica como resultado del metabolismo del glícopirronio relevante en la exposición sistémica a la sustancia activa. Los estudios de inhibición in vitro demostraron que el bromuro de glícopirronio no tiene capacidad relevante para inhibir las enzimas CYP1A2, CYP2A6, CYP2C8, CYP2C9, CYP2C19, CYP2D6, CYP2E1 o CYP3A4/5, los transportadores de eflujo MDR1, MRP2 o MXR, y los transportadores de aporte OCT1 u OCT2. Los estudios de inducción enzimática in vivo no indicaron que el bromuro de glícopirronio indujese de forma clínicamente relevante a las isoenzimas del citocromo P450 ensayados, así enzimaz UGT1A1 ni a los transportadores MDR1 y MRP2. **Eliminación - Indacaterol:** En los ensayos clínicos, la cantidad de indacaterol que se excretaba inalterado en orina fue generada por el 20% de la dosis administrada. El aclaramiento renal del glícopirronio en estado estuido comprendido, en promedio, entre 0,46 y 1,2 litros/hora. Comparado con el aclaramiento sérico de indacaterol de 23,3 litros/hora, es evidente que el aclaramiento renal desempeña un papel menor (aproximadamente entre el 2 y el 5% del aclaramiento sistémico) en la eliminación del indacaterol dosificado sistémicamente.

En un ensayo ADME en humanos el indacaterol administrado vía oral se excretó principalmente en las heces humanas como fármaco original inalterado (54% de la dosis) y, en menor grado, como metabolitos de indacaterol hidroxilado (23% de la dosis). Las concentraciones séricas de indacaterol descendieron de manera exponencial con una semivida terminal media comprendida entre 45,5 y 126 horas. La semivida efectiva, calculada a partir de la acumulación de indacaterol tras dosis repetidas osciló entre 40 y 52 horas lo cual es consistente con el tiempo observado para alcanzar el estado estacionario de aproximadamente 12-15 días.

-*Glícopirronio:* Después de la administración intravenosa de bromuro de glícopirronio marcado con <sup>3</sup>H], la excreción urinaria media de radioactividad en 48 horas representó el 85% de la dosis. En la bils se encontró un 5% adicional de la dosis. La eliminación renal del compuesto original representa de un 60 a un 70% aproximadamente del aclaramiento total del glícopirronio disponible sistémicamente, mientras que los procesos de aclaramiento no renales representan de un 30 a un 40% aproximadamente.

-*Palabras clave:* Indacaterol, Glícopirronio, Agencia Europea de Medicamentos, ha emitido al título de la obligación de presentar los resultados de sus ensayos realizados con Indacaterol/ glícopirronio en todos los grupos de la población pediátrica en enfermedad pulmonar obstructiva crónica (EPOC).

**Absorción - Indacaterol/ glícopirronio.** Tras la inhalación de indacaterol/ glícopirronio, la mediana del tiempo para alcanzar la concentración plasmática máxima de indacaterol y glícopirronio fue aproximadamente de 15 minutos y 5 minutos, respectivamente. En base a los datos de comportamiento in vitro, se espera que los dosis de indacaterol liberada a los pulmones sea similar para indacaterol/ glícopirronio y para indacaterol liberado. La exposición a indacaterol en estado estacionario tras la inhalación de indacaterol/ glícopirronio fue similar o ligeramente inferior a la exposición sistémica tras la inhalación de indacaterol en monoterapia. Tras la inhalación de indacaterol/ glícopirronio, la biodisponibilidad absoluta de indacaterol se ha estimado que variaba entre el 61 y el 85% de la dosis liberada, y la de glícopirronio fue aproximadamente del 47% de la dosis liberada. La exposición a glícopirronio en estado estacionario tras la inhalación de indacaterol/ glícopirronio fue similar a la exposición sistémica tras la inhalación de glícopirronio en monoterapia.

-*Indacaterol:* Las concentraciones de indacaterol en estado estacionario se alcanzaron entre los 12 y 15 días tras la administración de una dosis única diaria. La tasa de acumulación media de indacaterol, es 10,5 veces, el AUC durante el período de dosificación de 24 horas en el día 14 o día 15 comparado con el día 1, se encontró comprendido entre 2,9 y 3,8 para dosis únicas diarias inhaladas entre 60 microgramos y 480 microgramos (dosis liberada).

-*Glícopirronio:* En pacientes con EPOC, tal estado estacionario farmacocinético del glícopirronio se alcanzó en el plazo de una semana después de iniciar el tratamiento. Los promedios en estado estacionario de las concentraciones plasmáticas máximas y mínimas del glícopirronio, para un régimen de dosis una vez al día recomendado, fueron de 166 picogramos/ml y 9 picogramos/ml, respectivamente. La exposición a glícopirronio en estado estacionario (AUC en el intervalo de dosis de 24 horas) fue aproximadamente de 1.4 a 1,7 veces más elevada que la observada después de la primera dosis.

**Distribución - Indacaterol:** Tras la infusión intravenosa el volumen de distribución de indacaterol durante la fase de eliminación terminal fue de 2557 litros, lo cual indica una distribución muy amplia. La unión in vitro a proteínas séricas y plasmáticas humanas fue aproximadamente del 95%.

-*Glícopirronio:* Después de la dosis intravenosa, el volumen de distribución del glícopirronio en estado estacionario fue de 83 litros y en la fase terminal de 376 litros. El volumen de distribución aparente en la fase terminal tras la inhalación fue casi 20 veces mayor, reflejando una eliminación mucho más lenta después de la inhalación (unión de glícopirronio a las proteínas plasmáticas humanas in vitro fue del 38% a altas concentraciones de 1 a 10 nanogramos/ml).

-*Botransformación - Indacaterol:* Tras la administración oral de indacaterol radiomarcado en un ensayo ADME (absorción, distribución, metabolismo, excreción) en humanos, el indacaterol inalterado fue el principal componente en el suero, y representaba aproximadamente un tercio del total de AUC de 24 horas relacionada con el fármaco. El metabolito más abundante en el suero fue el derivado hidroxilado. Otros metabolitos importantes fueron O-glucuronidos fenólicos de indacaterol e indacaterol hidroxilado. Se identificaron, asimismo, otros metabolitos, un diastereómero del derivado hidroxilado, un N-glucuronido de indacaterol, y productos C- y N-desalquilados. In vitro, el isóformo UGT1A1 es el principal contribuyente del aclaramiento metabólico de indacaterol. Sin embargo, tal y como se mostró

en un ensayo clínico en poblaciones con diferentes genotipos UGT1A1, el genotipo UGT1A1 no afectó significativamente a la exposición sistémica de indacaterol. Se hallaron metabolitos oxidativos en incubaciones con CYP1A1, CYP2D6, y CYP3A4 recombinantes. Se concluyó que CYP3A4 es la principal sustrato responsable de la hidroxilación del indacaterol. Otros estudios in vitro indicaron que el indacaterol es un sustrato de baja afinidad de la bomba de flujo P-gp.

-*Glícopirronio:* Los estudios de metabolismo in vitro mostraron vías metabólicas concordantes para el bromuro de glícopirronio entre animales y humanos. Se observó hidroxilación directa como resultado una variedad de metabolitos mono y dihidroxilados e hidrólisis directa dando como resultado la formación de un derivado ácido carboxílico (M9). In vivo, el M9 se formó a partir de la fracción de dosis tragada del bromuro de glícopirronio inhalado. Se encontraron en otros humanos conjugados glucuronídico y/o sulfato de glícopirronio después de la inhalación repetida, sumando aproximadamente el 3% de la dosis liberada. Múltiples isoenzimas CYP contribuyen a la biotransformación oxidativa del glícopirronio. No es probable que exista una interacción farmacológica como resultado del metabolismo del glícopirronio relevante en la exposición sistémica a la sustancia activa. Los estudios de inhibición in vitro demostraron que el bromuro de glícopirronio no tiene capacidad relevante para inhibir las enzimas CYP1A2, CYP2A6, CYP2C8, CYP2C9, CYP2C19, CYP2D6, CYP2E1 o CYP3A4/5, los transportadores de eflujo MDR1, MRP2 o MXR, y los transportadores de aporte OCT1 u OCT2. Los estudios de inducción enzimática in vivo no indicaron que el bromuro de glícopirronio indujese de forma clínicamente relevante a las isoenzimas del citocromo P450 ensayados, así enzimaz UGT1A1 ni a los transportadores MDR1 y MRP2.

**Eliminación - Indacaterol:** En los ensayos clínicos, la cantidad de indacaterol que se excretaba inalterado en orina fue generada por el 20% de la dosis administrada. El aclaramiento renal del glícopirronio en estado estuido comprendido, en promedio, entre 0,46 y 1,2 litros/hora. Comparado con el aclaramiento sérico de indacaterol de 23,3 litros/hora, es evidente que el aclaramiento renal desempeña un papel menor (aproximadamente entre el 2 y el 5% del aclaramiento sistémico) en la eliminación del indacaterol dosificado sistémicamente.

En un ensayo ADME en humanos el indacaterol administrado vía oral se excretó principalmente en las heces humanas como fármaco original inalterado (54% de la dosis) y, en menor grado, como metabolitos de indacaterol hidroxilado (23% de la dosis). Las concentraciones séricas de indacaterol descendieron de manera exponencial con una semivida terminal media comprendida entre 45,5 y 126 horas. La semivida efectiva, calculada a partir de la acumulación de indacaterol tras dosis repetidas osciló entre 40 y 52 horas lo cual es consistente con el tiempo observado para alcanzar el estado estacionario de aproximadamente 12-15 días.

-*Glícopirronio:* Después de la administración intravenosa de bromuro de glícopirronio marcado con <sup>3</sup>H], la excreción urinaria media de radioactividad en 48 horas representó el 85% de la dosis. En la bils se encontró un 5% adicional de la dosis. La eliminación renal del compuesto original representa de un 60 a un 70% aproximadamente del aclaramiento total del glícopirronio disponible sistémicamente, mientras que los procesos de aclaramiento no renales representan de un 30 a un 40% aproximadamente.

-*Palabras clave:* Indacaterol, Glícopirronio, Agencia Europea de Medicamentos, ha emitido al título de la obligación de presentar los resultados de sus ensayos realizados con Indacaterol/ glícopirronio en todos los grupos de la población pediátrica en enfermedad pulmonar obstructiva crónica (EPOC).

**Absorción - Indacaterol/ glícopirronio.** Tras la inhalación de indacaterol/ glícopirronio, la mediana del tiempo para alcanzar la concentración plasmática máxima de indacaterol y glícopirronio fue aproximadamente de 15 minutos y 5 minutos, respectivamente. En base a los datos de comportamiento in vitro, se espera que los dosis de indacaterol liberada a los pulmones sea similar para indacaterol/ glícopirronio y para indacaterol liberado. La exposición a indacaterol en estado estacionario tras la inhalación de indacaterol/ glícopirronio fue similar o ligeramente inferior a la exposición sistémica tras la inhalación de indacaterol en monoterapia. Tras la inhalación de indacaterol/ glícopirronio, la biodisponibilidad absoluta de indacaterol se ha estimado que variaba entre el 61 y el 85% de la dosis liberada, y la de glícopirronio fue aproximadamente del 47% de la dosis liberada. La exposición a glícopirronio en estado estacionario tras la inhalación de indacaterol/ glícopirronio fue similar a la exposición sistémica tras la inhalación de glícopirronio en monoterapia.

-*Indacaterol:* Debido a la muy escasa contribución de la vía renal a la eliminación total del organismo del fármaco de indacaterol, no se realizó un ensayo en sujetos con insuficiencia renal.

-*Glícopirronio:* La insuficiencia renal altera la exposición sistémica del bromuro de glícopirronio. Se observó un aumento promedio moderado en la exposición sistémica total (AUC/est) de hasta 1,4 veces en pacientes con insuficiencia renal leve o moderada y de hasta 2,2 veces en pacientes con insuficiencia renal grave o enfermedad renal terminal. El bromuro de glícopirronio puede utilizarse a la dosis recomendada en pacientes con EPOC e insuficiencia renal leve o moderada (tasa de filtración glomerular estimada, eGFR ≥30 ml/min/1,73 m<sup>2</sup>).

**Etnicidad -Indacaterol/ glícopirronio:** No hubo diferencias importantes en cuanto a la exposición sistémica total (AUC) para ambos compuestos entre japoneses y caucásicos. No se dispone de datos suficientes sobre la farmacocinética en otras etnias o razas.

-*Indacaterol:* No se identificaron diferencias entre subgrupos étnicos. Se dispone de escasa experiencia terapéutica en población de raza negra.

-*Glícopirronio:* No hubo diferencias importantes en cuanto a la exposición sistémica total (AUC) entre japoneses y caucásicos. No se dispone de datos suficientes sobre la farmacocinética en otras etnias o razas.

**Datos preclínicos sobre seguridad -Indacaterol/ glícopirronio:** Los estudios preclínicos incluyeron evaluaciones de la seguridad farmacológica in vitro e in vivo, estudios de toxicidad por vía inhalatoria a dosis repetidas en ratas y perros y un estudio de desarrollo embrionof por vía inhalatoria en ratas. Se observó un aumento aparente de la frecuencia cardíaca en perros a todas las dosis de esta combinación farmacológica y a cada componente en monoterapia. Los efectos de indacaterol/ glícopirronio sobre la frecuencia cardíaca eran de mayor magnitud y duración que los observados con cada monofármaco por separado, lo cual es indicativo de una respuesta aditiva. También fue aparente el acortamiento de los intervalos electrocardíacos y la disminución de la presión sanguínea sistólica y diastólica. La administración de indacaterol a perros, solo o como parte de la combinación farmacológica, se asoció con una ineficacia y gravedad similar de lesiones en el miocardio. Las exposiciones sistémicas (AUC) al nivel sin efecto adverso observable (NOEL) para las lesiones en el miocardio fueron 64 y 59 veces mayores que las observadas en humanos, para cada componente respectivamente. No se observaron efectos sobre el embrión o el feto a ningún nivel de dosis de indacaterol/ glícopirronio durante un estudio de desarrollo embrionof en ratas. Las exposiciones sistémicas (AUC) al nivel sin efecto adverso observable (NOAE) fueron 79 y 126 veces mayores que en humanos, para indacaterol y glícopirronio respectivamente.

Los estudios de seguridad sobre el sistema cardiovascular se atribuyen a las propiedades agonistas beta2 de indacaterol inyectado intracármica, arritmias y lesiones miocárdicas en perros. En roedores se observó una leve irritación de las fosas nasales y laringe. Todos estos hallazgos se observaron con exposiciones suficientemente superiores a las esperadas en humanos. Aunque el indacaterol no afectó a la capacidad reproductora general en un estudio de fertilidad en ratas, se observó un descenso en el número de descendientes de la progenie F1 en un estudio per y post-darado a una exposición 14 veces más elevada que en humanos tratados con indacaterol. Indacaterol y sus metabolitos se transfirieron rápidamente a la leche de ratas lactantes. Indacaterol no fue embriotóxico o teratogénico en ratas o conejos. Los estudios de genotoxicidad no revelaron ningún potencial mutagénico o clastogénico. Se observó un aumento de la incidencia de tumores en ratas y en un estudio transgénico de seis meses en ratones. El aumento de la incidencia de leiomiomas de ovarios benignos e hiperplasia focal del músculo liso de ovarios en ratas fue consistente con hallazgos similares observados con otros agonistas beta2-adrenérgicos. No se observó evidencia de carcinogenicidad en ratones. En estos estudios, las exposiciones sistémicas (AUC) en ratas y ratones a niveles de efecto adverso no observable fueron como mínimo 7 y 49 veces superiores, respectivamente, a las observadas en humanos tratados con indacaterol una vez al día a la dosis máxima terapéutica recomendada.

-*Glícopirronio:* Los datos de los estudios preclínicos no muestran riesgos especiales para los seres humanos según los estudios convencionales de farmacología de seguridad, toxicidad a dosis repetidas, genotoxicidad, potencial carcinogénico, toxicidad para la reproducción y el desarrollo.

Los efectos atribuibles a las propiedades antagonistas del receptor muscarínico del bromuro de glícopirronio incluyeron aumentos leve a moderados de la frecuencia cardíaca en los perros, opacidad del cristalino en ratas y cambios reversibles asociados con secreciones glandulares reducidas en ratas y perros. Se observó irritación leve o cambios adaptativos en el tracto respiratorio en las ratas. Todos estos hallazgos se produjeron con exposiciones consideradas superiores a la esperada en humanos.

El glícopirronio no fue teratogénico en ratas o conejos tras la administración por inhalación. La fertilidad y desarrollo per y postnatal no se vieron afectados en ratas. El bromuro de glícopirronio y sus metabolitos no cruzaron significativamente la barrera placentaria en ratones, conejos o perros preñados. El bromuro de glícopirronio (incluidos sus metabolitos) se excretó en la leche de ratas lactantes y alcanzó concentraciones hasta 10 veces más elevadas en la leche que en la sangre de las progenitoras. Los estudios de genotoxicidad no mostraron ningún efecto mutagénico o clastogénico para el bromuro de glícopirronio. Los estudios de carcinogenicidad realizados en ratones transgénicos por vía oral y en ratas por vía inhalatoria no revelaron indicios de carcinogenicidad a exposiciones sistémicas (AUC) de aproximadamente 53 veces más elevadas en ratones y de 75 veces más elevadas en ratas que la dosis máxima recomendada una vez al día para humanos.

**Indicaciones:**

Tratamiento broncodilatador de mantenimiento, para el alivio de los síntomas en pacientes adultos con enfermedad pulmonar obstructiva crónica (EPOC).

**Posología:**

La dosis recomendada consiste en la inhalación del contenido de una cápsula, una vez al día, utilizando el inhalador que acompaña al producto. Se recomienda que este producto se administre a la misma hora cada día. Si se necesita disminuir el efecto, se puede administrar una vez posible en el mismo día.

Se debe indicar a los pacientes que no se administran más de una dosis al día.

**Poblaciones especiales - Pacientes de edad avanzada:** Puede utilizarse a la dosis recomendada en pacientes de edad avanzada (a partir de 75 años de edad).

-*Insuficiencia renal:* Puede utilizarse a la dosis recomendada en pacientes con insuficiencia renal de leve a moderada. En pacientes con insuficiencia renal grave o enfermedad renal terminal que requieren diálisis, debe utilizarse únicamente si el beneficio esperado supera el riesgo potencial.

**-Insuficiencia hepática:** Puede utilizarse a la dosis recomendada en pacientes con insuficiencia hepática de leve a moderada. No se dispone de datos sobre su uso en pacientes con insuficiencia hepática grave, por lo tanto, se debe tener precaución en estos pacientes.

**-Población pediátrica:** No existe una recomendación de uso específica para su uso en la población pediátrica (menores de 18 años) para la indicación de EPOC. No se ha establecido la seguridad y eficacia en niños. No se dispone de datos.

**Modo de Uso:**

Para via inhalatoria exclusivamente. Las cápsulas no deben tragarse. Las cápsulas deben administrarse únicamente con la ayuda del inhalador que acompaña al producto. Se debe emplear el inhalador proporcionado con cada nueva prescripción. Se debe instruir a los pacientes sobre cómo administrar el medicamento correctamente. A los pacientes que no presenten mejoría en la respiración se les debe preguntar si están tragando el medicamento en lugar de inhalarlo.

**Instrucciones de Uso y Manipulación:**

**Contraindicaciones:**  
Hipersensibilidad a los principios activos o a alguno de los excipientes de la fórmula.

**Reacciones Adversas:**  
La presentación del perfil de seguridad está basada en la experiencia con la combinación indacaterol/glicopirronio y las sustancias activas individuales.  
**Resumen del perfil de seguridad:** La experiencia de seguridad con este producto comprende hasta 15 meses de exposición a la dosis terapéutica recomendada. La combinación indacaterol/glicopirronio mostró un perfil de reacciones adversas similar a los componentes individuales. Como contiene indacaterol y glicopirronio, se puede esperar en la combinación, el tipo y gravedad de las reacciones adversas asociadas con cada uno de estos componentes. El perfil de seguridad se caracteriza por los síntomas beta-adrenérgicos y anticolinérgicos típicos relacionados con los componentes individuales de la combinación. Otras reacciones adversas más frecuentes relacionadas con el medicamento (al menos el 3% de los pacientes para la combinación indacaterol/ glicopirronio y también superior a placebo), fueron los: rinitis, faringitis y cefalea.  
**Tabla de reacciones adversas:** Las reacciones adversas detectadas durante los ensayos clínicos y de fuentes poscomercialización se enumeran según la clasificación de órganos del sistema MedDRA (Tabla 1). Dentro de cada clase de órganos del sistema, las reacciones adversas se clasifican por frecuencias, incluyendo primero las más frecuentes.

Reacciones adversas	Frecuencia
<b>Infecciones e infestaciones</b>	
Infección del tracto respiratorio superior	Muy frecuente
Rinofaringitis	Frecuente
Infección del tracto urinario	Frecuente
Sinusitis	Frecuente
Rinitis	Frecuente
<b>Trastornos del sistema inmunológico</b>	
Alergia	Frecuente
Hipersensibilidad	Poco frecuente

<b>Trastornos del metabolismo y de la nutrición</b>	
Hiper glucemia / diabetes mellitus	Frecuente
<b>Trastornos psiquiátricos</b>	
Insomnio	Poco frecuente
<b>Trastornos del sistema nervioso</b>	
Mareo	Frecuente
Cefalea	Frecuente
Parestesia	Rara
<b>Trastornos oculares</b>	
Glaucoma <sup>1</sup>	Poco frecuente
<b>Trastornos cardiacos</b>	
Isquemia coronaria	Poco frecuente
Fibrilación auricular	Poco frecuente
Taquicardia	Poco frecuente
Palpitaciones	Poco frecuente
<b>Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos</b>	
Dolor orofaríngeo incluyendo irritación de garganta	Frecuente
Dolor orofaríngeo incluyendo irritación de garganta	Frecuente
Broncoespasmo paradójico	Poco frecuente
Disonfonía <sup>2</sup>	Poco frecuente
Epistaxis	Poco frecuente
<b>Trastornos gastrointestinales</b>	
Dispepsia	Frecuente
Caries dental	Frecuente
Gastroenteritis	Poco frecuente
Secundad bucal	Poco frecuente
<b>Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo</b>	
Prurito/erupción cutánea	Poco frecuente
<b>Dolor musculoesqueléticos y del tejido conjuntivo</b>	
Dolor musculoesquelético	Poco frecuente
Espasmos musculares	Poco frecuente
Migraja	Poco frecuente
Dolor en las extremidades	Poco frecuente
<b>Trastornos renales y urinarios</b>	
Obstrucción de la vejiga y retención urinaria	Frecuente
<b>Trastornos generales y alteraciones en el lugar de administración</b>	
Pneuxia	Frecuente
Dolor torácico	Frecuente
Edema periférico	Poco frecuente
Fatiga	Poco frecuente

<sup>1</sup>Reacción adversa observada con la combinación, pero no con los componentes individuales.  
<sup>2</sup>Informes recibidos de la experiencia poscomercialización; sin embargo, las frecuencias se han calculado de acuerdo a los datos de los ensayos clínicos.  
**Descripción de reacciones adversas seleccionadas:** Las to se observó de forma frecuente, pero por lo general era de intensidad leve.  
**Notificación de sospechas de reacciones adversas:** Ante la sospecha de aparición de Reacciones Adversas tras la administración del medicamento es obligatoria la notificación a través de la página web del Ministerio de Salud Pública y Bienestar Social: <https://www.msps.gov.py> Click en: "Reporte de Reacciones Adversas a Medicamentos". Esto agilizará la detección de nueva información sobre la seguridad del medicamento. Para más informaciones: [farmacovigilancia.dnvs@msps.gov.py](mailto:farmacovigilancia.dnvs@msps.gov.py)

**Precauciones y Advertencias:**  
Este producto no se debe administrar conjuntamente con medicamentos que contienen otros agonistas beta-adrenérgicos de larga duración o antagonistas muscarínicos de larga duración, grupos farmacoterapéuticos a los que pertenecen sus componentes.  
-**Asma:** Este producto no se debe utilizar para el tratamiento del asma debido a la ausencia de datos en esta indicación. Los agonistas beta2-adrenérgicos de larga duración pueden aumentar el riesgo de acontecimientos adversos graves, incluyendo muertes, relacionados con el asma, cuando se utilizan para el tratamiento del asma.  
-**No para uso agudo:** Este producto no está indicado para el tratamiento de episodios agudos de broncoespasmo.  
-**Hipersensibilidad:** Se han notificado reacciones de hipersensibilidad inmediatas tras la administración de indacaterol o glicopirronio. Si se producen signos que sugieran una reacción alérgica, en particular angioedema (dificultad para respirar o tragar, hinchazón de la lengua, labios y cara) u orupción cutánea, se debe interrumpir inmediatamente el tratamiento e instaurar una terapia alternativa.  
-**Broncoespasmo paradójico:** La administración de indacaterol/glicopirronio puede producir broncoespasmo paradójico que puede ser potencialmente mortal. Si esto ocurre, se debe interrumpir inmediatamente el tratamiento e instaurar una terapia alternativa.  
-**Efectos anticolinérgicos relacionados con glicopirronio**  
-Glaucoma de ángulo estrecho: No se dispone de datos en pacientes con glaucoma de ángulo estrecho, por lo tanto, este producto se debe utilizar con precaución en estos pacientes. Se debe informar a los pacientes a cerca de los signos y síntomas del glaucoma de ángulo estrecho agudo y de que deben interrumpir el tratamiento si se desarrolla alguno de estos signos o síntomas.  
-Retención urinaria: No se dispone de datos en pacientes con retención urinaria, por lo tanto, este producto se debe utilizar con precaución en estos pacientes.  
-**Pacientes con insuficiencia renal grave:** En pacientes con insuficiencia renal de leve a moderada se observó un aumento promedio moderado en la exposición sistémica total (AUC) a glicopirronio de hasta 1,4 veces y de hasta 2,2 veces en pacientes con insuficiencia renal grave y enfermedad renal terminal. En pacientes con insuficiencia renal grave (tasa de filtración glomerular estimada inferior a 30 ml/min/1,73 m<sup>2</sup>), incluyendo los de enfermedad renal terminal, que requieren diálisis, este producto debe utilizarse únicamente si el beneficio esperado supera el riesgo potencial.

Se debe monitorizar estrechamente a estos pacientes por la posible aparición de reacciones adversas.  
-**Efectos cardiovasculares:** Este producto debe utilizarse con precaución en pacientes con trastornos cardiovasculares (insuficiencia coronaria, infarto agudo de miocardio, arritmias cardíacas, hipertensión). Los agonistas beta2-adrenérgicos pueden producir efectos cardiovasculares clínicamente significativos en algunos pacientes, determinado por el incremento de la frecuencia del pulso, la presión sanguínea y/o los síntomas. En algunos estos efectos con este medicamento, puede ser necesario interrumpir el tratamiento. Se ha notificado, asimismo, que los agonistas beta-adrenérgicos producen alteraciones en el electrocardiograma (ECG) como el aplastamiento de la onda T, prolongación del intervalo QT y depresión del segmento ST, si bien se desconoce la significación clínica de estos hallazgos. Por lo tanto, los agonistas beta2-adrenérgicos de larga duración (LABA) o las combinaciones de productos que contienen LABA como la combinación indacaterol/glicopirronio, se deben utilizar con precaución en pacientes con conocimiento o sospecha de prolongación del intervalo QT o tratados con medicamentos que afectan al intervalo QT.  
Los pacientes con cardiopatía isquémica inestable, insuficiencia ventricular izquierda, antecedentes de infarto de miocardio, arritmia (excluyendo fibrilación atrial estable crónica), antecedentes de síndrome de QT largo o aquellos con prolongación del intervalo QTc (>450 ms) (método Fridericia), se excluyeron de los ensayos clínicos y por lo tanto, no se dispone de experiencia en este grupo de pacientes. Este producto debe utilizarse con precaución en este grupo de pacientes.

-**Hipocalcemia:** Los agonistas beta2-adrenérgicos pueden inducir en algunos pacientes una hipocalcemia significativa, capaz de provocar efectos adversos cardiovasculares. El descenso del potasio sérico es generalmente transitorio y no requiere administrar suplementos. En pacientes con EPOC grave, la hipocalcemia puede acentuarse por la hipoxia y por el tratamiento concomitante, lo que puede aumentar la susceptibilidad a las arritmias cardíacas. No se han observado efectos clínicamente relevantes de hipocalcemia en los ensayos clínicos de este producto a la dosis terapéutica recomendada.  
-**Hiper glucemia:** La inhalación de dosis elevadas de agonistas beta2-adrenérgicos puede inducir un aumento de la glucosa plasmática. Tras el inicio del tratamiento con este producto, deben vigilarse estrechamente los niveles de glucosa en sangre en pacientes diabéticos.  
Durante ensayos clínicos de larga duración, la mayoría de los pacientes tratados con indacaterol/glicopirronio experimentaron alteraciones clínicamente considerables de la glucemia (4,9%) a la dosis recomendada comparado con placebo (2,7%). No se ha investigado el uso de este producto en pacientes con diabetes mellitus no controlada, por lo que no se recomienda precaución y un seguimiento apropiado en estos pacientes.  
-**Alteraciones generales:** Este producto se debe utilizar con precaución en pacientes con trastornos convulsivos o troléxicos, y en pacientes que responden de forma inusual a los agonistas beta2-adrenérgicos.

**Advertencia sobre excipientes:** Este medicamento contiene lactosa. Los pacientes con intolerancia hereditaria a galactosa, deficiencia total de lactasa o problemas de absorción de glucosa o galactosa no deben tomar este medicamento.  
**Uso durante el embarazo y la lactancia**  
-**Embarazo:** No existen datos sobre la utilización de la combinación indacaterol/ glicopirronio en mujeres embarazadas. Los estudios en animales no sugieren efectos perjudiciales directos ni indirectos en términos de toxicidad para la reproducción o una exposición clínicamente relevante. El indacaterol puede inhibir el parto debido al efecto relajante sobre el músculo liso uterino. Por lo tanto, este producto debe utilizarse únicamente durante el embarazo si el beneficio esperado para el paciente justifica el riesgo potencial para el feto.  
-**Lactancia:** Se desconoce si indacaterol, glicopirronio y sus metabolitos se excretan en la leche materna. Los datos farmacocinéticos/toxicológicos disponibles muestran que indacaterol, glicopirronio y sus metabolitos se excretan en la leche de ratas lactantes. Únicamente se debe considerar el uso de este producto por mujeres en período de lactancia, si el beneficio esperado para la mujer es mayor que cualquier posible riesgo para el lactante.  
**Fertilidad:** Los estudios de reproducción y otros datos en animales no indican ningún problema con respecto a la fertilidad en machos o hembras.  
**Efectos sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas:** La influencia de este medicamento sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas es nula o insignificante. Sin embargo, la aparición de mareo puede influir sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas.

**Restricciones de Uso:**  
Este producto se debe administrar con restricción en pacientes con antecedentes de insuficiencia renal y hepática, arritmias cardíacas, infarto agudo de miocardio, insuficiencia coronaria, hipertensión arterial, taquicardia, glaucoma de ángulo estrecho, retención urinaria, diabetes, troléxicos, convulsiones.

**Interacciones:**  
La administración concomitante de indacaterol y glicopirronio por vía inhalatoria oral, en condiciones de estado estacionario de ambas sustancias activas, no afectó a la farmacocinética de cada una de ellas. No se realizaron estudios de interacción específicos con indacaterol/glicopirronio. La información sobre el potencial de interacciones está basada en el potencial de cada uno de sus dos componentes activos.  
**Uso concomitante no recomendado**  
-**Bloqueantes beta-adrenérgicos:** Los bloqueantes beta-adrenérgicos pueden debilitar o antagonizar el efecto de los agonistas beta2-adrenérgicos. Por ello, la combinación de indacaterol/ glicopirronio no debe administrarse junto con bloqueantes beta-adrenérgicos (incluidos colíricos), a menos que su uso esté claramente justificado. Cuando sean necesarios, es preferible utilizar bloqueantes beta-adrenérgicos cardioselctivos, aunque éstos también deben administrarse con precaución.  
-**Anticolínicos:** No se ha estudiado la administración concomitante de indacaterol/ glicopirronio con otros medicamentos conteniendo anticolínicos y, por lo tanto, no está recomendada.  
-**Simplicomiméticos:** La administración concomitante de otros simpaticomiméticos (solos o como integrantes de un tratamiento de combinación) puede potenciar los acontecimientos adversos de indacaterol.  
**Precaución necesaria con el uso concomitante**  
-**Tratamiento hipocalémico:** La administración concomitante de tratamiento hipocalémico con derivados de la metilxantina, corticoides o diuréticos no ahorradores de potasio pueden intensificar el posible efecto hipocalémico de los agonistas beta2-adrenérgicos, por lo tanto, se debe utilizar con precaución.

**Para tener en cuenta con el uso concomitante**  
-**Interacciones asociadas al metabolismo y a transportadores:** La inhibición de los agentes principales del metabolismo de indacaterol, CYP3A4 y la glicoproteína P (P-gp) aumenta hasta dos veces la exposición sistémica del fármaco. La magnitud de la exposición aumenta debido a las interacciones, si bien no afecta a la seguridad de acuerdo con la experiencia adquirida con el tratamiento con indacaterol en los ensayos clínicos de hasta un año de duración y utilizando dosis de hasta el doble de la dosis máxima recomendada de indacaterol.  
-**Cimetidina y otros inhibidores del transportador de cationes orgánicos:** En un ensayo clínico en voluntarios sanos, la cimetidina, un inhibidor del transportador de cationes orgánicos, la cual se cree que contribuye a la excreción renal del glicopirronio, incrementó la exposición total (AUC) a glicopirronio en un 22% y disminuyó el aclaramiento renal en un 23%. En base a la magnitud de estos cambios, no se espera una interacción de los fármacos clínicamente relevante cuando el glicopirronio se administra conjuntamente con cimetidina u otros inhibidores del transportador de cationes orgánicos.

**Sobredosis:**  
No existe información acerca de la sobredosificación clínicamente relevante con la combinación indacaterol/glicopirronio.  
Una sobredosis puede producir de forma exagerada los efectos típicos de los estimulantes beta2-adrenérgicos, es decir: taquicardia, temblor, palpitaciones, cefalea, náuseas, vómitos, mareo, eritemas cutáneos, acidosis metabólica, hipocalcemia e hiper glucemia o puede inducir efectos anticolínicos, como aumento de la presión intraocular (causando dolor, problemas en la visión o enrojecimiento de los ojos), estreñimiento o dificultades en la micción. Está indicado prescribir tratamiento sintomático y de soporte. En los casos graves, se debe hospitalizar al paciente. Se debe considerar la posibilidad de emplear betabloqueantes cardioselctivos para tratar los efectos beta2-adrenérgicos, pero sólo bajo la supervisión de un médico y con suma precaución ya que los bloqueantes beta-adrenérgicos pueden provocar broncoespasmo. Ante la eventualidad de una sobredosificación, concurrir al Centro Nacional de Toxicología en Emergencias Médicas sito en Avda. Graf. Santos y Teodoro S. Mongelós, Asunción, Paraguay, Tel.: (595-21)220418.

**Presentación:**  
Caja conteniendo un frasco con 30 cápsulas duras con polvo para inhalar + un inhalador oral.  
Caja conteniendo 2 frascos con 15 cápsulas duras con polvo para inhalar + un inhalador oral.

**Almacena a temperatura ambiente (superior a 30°C). Mantener fuera del alcance de los niños.**

Elaborado por Laboratorio de Productos ETICOS C.E.I.S.A.  
Alto Galfe N° 151 y Calle 1 - San Lorenzo, Paraguay.  
Industria Paraguaya - Tel.: (595-21) 521 390 (R.A.)  
laboratorio@eticos.com.py - www.eticos.com.py  
D.T.: O.F. Rosario Paredes - Reg. N° 4.584.  
Autorizado en Paraguay por la DINAVISA.

