



Ministerio de Salud  
Secretaría de Políticas  
Regulación e Institutos  
A.N.M.A.7.

"2015 - Año del Bicentenario del Congreso de los Pueblos Libres"  
**DISPOSICIÓN N° 10512**

BUENOS AIRES, 04 DE DICIEMBRE DE 2015.-  
BUENOS AIRES,

VISTO el Expediente N° 1-0047-2001-000280-15-6 del Registro de esta Administración Nacional de Medicamentos, Alimentos y Tecnología Médica (ANMAT), y

**CONSIDERANDO:**

Que por las presentes actuaciones GLAXO SMITH KLINE S.A. solicita se autorice la inscripción en el Registro de Especialidades Medicinales (en adelante REM) de esta Administración Nacional, de una nueva especialidad medicinal, la que será importada a la República Argentina.

Que el producto a registrar se encuentra autorizado para su consumo público en el mercado interno de por lo menos uno de los países que integran el ANEXO I del Decreto 150/92 (Corresponde al Art. 4º de dicho Decreto).

Que las actividades de importación y comercialización de especialidades medicinales se encuentran contempladas por la Ley 16463 y los Decretos 9763/64, 1890/92, y 150/92 (T.O. Decreto 177/93), y normas complementarias.

Que la solicitud presentada encuadra en el Art. 4º del Decreto 150/92 (T.O. Decreto 177/93).

Que consta la evaluación técnica producida por el Instituto Nacional de Medicamentos (INAME), a través de sus áreas técnicas competentes, el que considera que el solicitante ha reunido las condiciones exigidas por la normativa vigente, contando con laboratorio propio de control de calidad y depósito, y que la indicación,



*Ministerio de Salud  
Secretaría de Políticas  
Regulación e Institutos  
A.N.M.A.T.*

*"2015 - Año del Bicentenario del Congreso de los Pueblos Libres"*  
**DISPOSICION N° 10512**

posología, vía de administración, condición de venta, y los proyectos de rótulos, de prospectos y de información para el paciente se consideran aceptables.

Que los datos identificatorios característicos a ser transcritos en los proyectos de la Disposición Autorizante y del Certificado correspondiente, han sido convalidados por las áreas técnicas competentes del INAME.

Que el Plan de Gestión de Riesgo, de acuerdo al documento PLAN DE GESTIÓN DE RIESGO\_VERSION02.PDF / 0 - 07/10/2015 09:12:27 agregado por el recurrente, se encuentra aprobado por el Departamento de Farmacovigilancia del Instituto Nacional de Medicamentos mediante el expediente nro. 1-47-10314-15-9.

Que la Dirección General de Asuntos Jurídicos de esta Administración Nacional, dictamina que se ha dado cumplimiento a los requisitos legales y formales que contempla la normativa vigente en la materia.

Que corresponde autorizar la inscripción en el REM de la especialidad medicinal objeto de la solicitud.

Que se actúa en virtud de las facultades conferidas por el Decreto 1490/92 y del Decreto 1886/14.

Por ello,

**EL ADMINISTRADOR NACIONAL DE LA ADMINISTRACIÓN NACIONAL DE  
MEDICAMENTOS ALIMENTOS Y TECNOLOGÍA MÉDICA**

**DISPONE:**

**ARTICULO 1º:** Autorízase la inscripción en el Registro Nacional de Especialidades Medicinales (REM) de la Administración Nacional de Medicamentos, Alimentos y



Ministerio de Salud  
Secretaría de Políticas  
Regulación e Institutos  
A.N.M.A.7.

"2015 - Año del Bicentenario del Congreso de los Pueblos Libres"  
**DISPOSICIÓN N° 10512**

Tecnología Médica de la especialidad medicinal de nombre comercial INCRUSE® ELLIPTA® y nombre/s genérico/s UMECLIDINIO BROMURO, la que será importada a la República Argentina, de acuerdo a lo solicitado, en el tipo de Trámite N° 1.2.3., por GLAXO SMITH KLINE S.A..

ARTICULO 2º: Autorízanse los textos de los proyectos de rótulo/s, de prospecto/s y de información para el paciente que obran en los documentos denominados INFORMACIÓN PARA EL PACIENTE\_VERSION01.PDF - 04/09/2015 12:08:00, PROYECTO DE PROSPECTO\_VERSION01.PDF - 04/09/2015 12:08:00, PROYECTO DE RÓTULO DE ENVASE PRIMARIO\_VERSION01.PDF - 04/09/2015 12:08:00, PROYECTO DE RÓTULO DE ENVASE SECUNDARIO\_VERSION01.PDF - 04/09/2015 12:08:00.

ARTICULO 3º: En los rótulos y prospectos autorizados deberá figurar la leyenda: "ESPECIALIDAD MEDICINAL AUTORIZADA POR EL MINISTERIO DE SALUD, CERTIFICADO N°...", con exclusión de toda otra leyenda no contemplada en la norma legal vigente.

ARTICULO 4º: Con carácter previo a la comercialización del producto cuya inscripción se autoriza por la presente disposición, el titular del mismo deberá notificar a esta Administración Nacional la fecha de inicio de la elaboración o importación del primer lote a comercializar a los fines de realizar la verificación técnica consistente en la constatación de la capacidad de producción.

ARTICULO 5º: Establece que la firma GLAXO SMITH KLINE S.A. deberá cumplir con el informe periódico del Plan de Gestión de Riesgo aprobado por el Departamento de Farmacovigilancia del Instituto Nacional de Medicamentos.



Ministerio de Salud  
Secretaría de Políticas  
Regulación e Institutos  
A.N.M.A.T.

"2015 - Año del Bicentenario del Congreso de los Pueblos Libres"  
**DISPOSICIÓN N° 10512**

ARTICULO 6°: En caso de incumplimiento de las obligaciones previstas en el artículo precedente, esta Administración Nacional podrá suspender la comercialización del producto aprobado por la presente disposición, cuando consideraciones de salud pública así lo ameriten.

ARTICULO 7°: La vigencia del Certificado mencionado en el Artículo 1° será por cinco (5) años, a partir de la fecha impresa en el mismo.

ARTICULO 8°: Regístrese. Inscríbese el nuevo producto en el Registro Nacional de Especialidades Medicinales. Notifíquese electrónicamente al interesado la presente disposición y los rótulos y prospectos aprobados. Gírese al Departamento de Registro a los fines de confeccionar el legajo correspondiente. Cumplido, archívese.

EXPEDIENTE N°: 1-0047-2001-000280-15-6



LOPEZ Rogelio Fernando  
Administrador Nacional  
Ministerio de Salud  
A.N.M.A.T.

## PROYECTO DE INFORMACIÓN PARA EL PACIENTE

### Información para el paciente

**INCRUSE® Eliipta®**  
**UMECLIDINIO 55 mcg**  
Polvo para inhalar

#### Venta Bajo Receta

Este medicamento está sujeto a seguimiento adicional, lo que agilizará la detección de nueva información sobre su seguridad. Puede contribuir comunicando los eventos adversos que pudiera tener usted. Ver "Contenido del prospecto –punto 4" que incluye información sobre cómo comunicar estos eventos adversos.

**Lea la totalidad de este prospecto cuidadosamente antes de empezar a usar el medicamento porque contiene información importante para usted.**

- Conserve este prospecto. Usted puede necesitar leerlo nuevamente.
- Si tiene alguna pregunta, consulte a su médico.
- Este medicamento ha sido recetado para usted. No debe dárselo a otras personas. Puede perjudicarlos aun cuando los síntomas de enfermedad sean los mismos que los suyos.
- Si experimenta algún evento, hable con su médico. Esto incluye cualquier evento adverso no listado en este prospecto. (Ver "Contenido del prospecto –punto 4").

#### Contenido del prospecto

1. Qué es **INCRUSE® Eliipta®** y para qué se utiliza
2. Qué necesita saber antes de usar **INCRUSE® Eliipta®**
3. Cómo usar **INCRUSE® Eliipta®**
4. Posibles eventos adversos
5. Conservación de **INCRUSE® Eliipta®**
6. Contenido del envase, información adicional e instrucciones de uso paso a paso

#### 1. Qué es **INCRUSE® Eliipta®** y para qué se utiliza

**INCRUSE® Eliipta®** contiene un principio activo llamado bromuro de umeclidinio que pertenece al grupo de medicamentos llamados *broncodilatadores*.

#### Para qué se utiliza **INCRUSE® Eliipta®**

**INCRUSE® Eliipta®** se utiliza para tratar la *enfermedad pulmonar obstructiva crónica (EPOC)* en adultos. La EPOC es una enfermedad crónica, que empeora lentamente, y en forma gradual, las vías aéreas y los sacos de aire de los pulmones, se obstruyen o se dañan, lo que provoca dificultad para respirar. Esta dificultad para respirar, se añade a la contracción de los músculos que rodean las vías aéreas, lo que hace que estas vías se estrechen y dificulten el flujo del aire. Este medicamento impide la contracción de estos músculos en los pulmones, facilitando la entrada y salida de aire de los pulmones. Cuando se utiliza de forma regular, ayuda a controlar las dificultades para respirar y reduce los efectos de la EPOC en su vida cotidiana.

**INCRUSE® Eliipta® no se debe utilizar para aliviar un ataque repentino de ahogo o sibilancias (sonidos silbantes al respirar).**

Si tiene este tipo de ataques debe utilizar un inhalador de "rescate" de acción rápida (como salbutamol).

#### 2. Qué necesita saber antes de usar **INCRUSE® Eliipta®**

**-No use **INCRUSE® Eliipta®**:**

- si es **alérgico** a umeclidinio o a cualquiera de los demás componentes de este medicamento (Ver "Contenido del prospecto –punto 6").
- Si piensa que lo anterior le aplica, **no use** este medicamento hasta haber consultado con su médico.

**-Advertencias y precauciones**

Consulte a su médico antes de empezar a usar este medicamento:

- si tiene **asma** (No use **INCRUSE® Eliipta®** para el tratamiento del asma)
- si tiene **problemas cardíacos**
- si tiene un problema ocular llamado **glaucoma de ángulo cerrado**
- si tiene **próstata agrandada, dificultad para orinar o una obstrucción en la vejiga**

- si tiene **problemas graves de hígado**

**Consulte con su médico** si piensa que cualquiera de las condiciones anteriores le aplican.

#### **Dificultades respiratorias urgentes**

Si tiene opresión en el pecho, tos, sibilancias o dificultad para respirar inmediatamente después de utilizar su inhalador **INCRUSE® Ellipta®**.

**-Deje de usar este medicamento y busque atención médica inmediatamente, ya que puede tener una afección grave llamada broncoespasmo paradójico.**

#### **Problemas oculares durante el tratamiento con INCRUSE® Ellipta®**

Si tiene dolor ocular o molestias, visión borrosa durante un tiempo, halos visuales o imágenes coloreadas asociadas a enrojecimiento de los ojos durante el tratamiento con **INCRUSE® Ellipta®**.

**-Deje de usar este medicamento y busque ayuda médica inmediatamente, ya que estos signos pueden deberse a un ataque agudo de glaucoma de ángulo cerrado.**

#### **Niños y adolescentes**

Este medicamento no se debe administrar a **niños o adolescentes menores de 18 años**.

#### **Uso de INCRUSE® Ellipta® con otros medicamentos**

Informe a su médico si está tomando, ha tomado recientemente o podría tener que tomar cualquier otro medicamento.

En particular, informe a su médico si está tomando otros medicamentos de acción prolongada para tratar problemas respiratorios similares a este medicamento, por ejemplo tiotropio. **No debe utilizar INCRUSE® Ellipta® además de estos medicamentos.**

#### **Embarazo, lactancia y fertilidad**

Si está embarazada o en periodo de lactancia, cree que podría estar embarazada o tiene intención de quedar embarazada, **consulte a su médico** antes de utilizar este medicamento. Si está embarazada, no utilice este medicamento a menos que su médico le indique que puede hacerlo.

Se desconoce si los componentes de **INCRUSE® Ellipta®** se excretan en la leche materna. **Si está en periodo de lactancia, consulte con su médico antes de utilizar INCRUSE® Ellipta®.**

Se recomienda a las mujeres que queden embarazadas durante el tratamiento con **INCRUSE® Ellipta®** comunicarse con la con la Dirección Médica de GlaxoSmithKline Argentina S.A. al 4725-8900.

Se recomienda a las mujeres que estén en periodo de lactancia durante el tratamiento con **INCRUSE® Ellipta®** comunicarse con la con la Dirección Médica de GlaxoSmithKline Argentina S.A. al 4725-8900.

#### **Conducción y uso de máquinas**

Es poco probable que **INCRUSE® Ellipta®** afecte a su capacidad para conducir o utilizar máquinas.

#### **INCRUSE® Ellipta® contiene lactosa**

Si su médico le ha diagnosticado una intolerancia a ciertos azúcares, consulte antes de utilizar este medicamento.

### **3. Cómo usar INCRUSE® Ellipta®**

Siga exactamente las instrucciones de administración de este medicamento indicadas por su médico. En caso de duda, consulte con su médico.

**La dosis recomendada** es una inhalación todos los días, a la misma hora cada día. Solo necesita una inhalación al día, ya que el efecto de este medicamento dura 24 horas.

**No utilice más dosis de las que su médico le haya indicado.**

#### **Use INCRUSE® Ellipta® con regularidad.**

Es muy importante que utilice **INCRUSE® Ellipta®** todos los días, como le haya indicado su médico. Esto le ayudará a no tener síntomas a lo largo del día y la noche.

**No utilice este medicamento para aliviar un ataque repentino de ahogo o sibilancias.** Si tiene este tipo de ataque debe utilizar un inhalador de "rescate" de acción rápida (como salbutamol).

### **Cómo usar el inhalador**

Para obtener la información completa lea las "Instrucciones de uso paso a paso" incluidas en esta información para el paciente.

Para usar **INCRUSE® Eliipta®**, inspírelo hacia sus pulmones a través de la boca utilizando el inhalador **Eliipta®**.

### **Si los síntomas no mejoran**

Si sus síntomas de EPOC (ahogo, sibilancias, tos) no mejoran o empeoran, o si está utilizando su inhalador de "rescate" de acción rápida más a menudo de lo habitual:

**Contacte con su médico lo antes posible.**

### **Si usa más INCRUSE® Eliipta® del que debe**

Si accidentalmente realiza más de una inhalación diaria, **contacte a su médico inmediatamente**, ya que puede necesitar atención médica. Si es posible, muéstreles el inhalador, el envase o su prospecto. Podría notar que su corazón late más rápido de lo normal, tener alteraciones visuales o la boca seca.

### **Si olvidó usar INCRUSE® Eliipta®**

**No inhale una dosis doble para compensar las dosis olvidadas.** Realice la inhalación siguiente a su hora habitual. Si tiene sibilancias o ahogo, utilice su inhalador de "rescate" de acción rápida (como salbutamol) y busque asesoramiento médico.

### **Si interrumpe el tratamiento con INCRUSE® Eliipta®**

Utilice **INCRUSE® Eliipta®** durante el tiempo que le haya recomendado su médico. Solo será eficaz durante el tiempo que siga utilizándolo. No deje de utilizarlo hasta que su médico se lo indique, aunque se encuentre mejor, ya que sus síntomas pueden empeorar. Si tiene alguna duda sobre el uso de este medicamento, pregunte a su médico.

### **4. Posibles eventos adversos**

Al igual que todos los medicamentos, este medicamento puede producir eventos adversos, aunque no todas las personas los sufran.

#### **Eventos adversos frecuentes**

Estos pueden afectar a **1 de cada 10** personas:

- Latido del corazón más rápido.
- Dolor al orinar y aumento de la frecuencia (pueden ser signos de una infección del tracto urinario)
- Resfriado común
- Infección de la nariz y garganta
- Tos
- Sensación de presión o dolor en las mejillas y la frente (pueden ser síntomas de inflamación de los senos paranasales llamado sinusitis)
- Dolor de cabeza

#### **Eventos adversos poco frecuentes**

Estos pueden afectar a **1 de cada 100** personas:

- latido del corazón irregular
- Estreñimiento.
- Boca seca
- Erupción cutánea.

#### **Notificación de sospecha de reacciones adversas:**

Si experimenta cualquier tipo de evento adverso, consulte a su médico, incluso si se trata de posibles eventos adversos que no aparecen en este prospecto. Mediante la comunicación de efectos adversos usted puede contribuir a proporcionar más información sobre la seguridad de este medicamento.

"Ante cualquier inconveniente con el producto el paciente puede llenar la ficha que está en la Página Web de la ANMAT: <http://www.anmat.gov.ar/farmacovigilancia/Notificar.asp> o llamar a ANMAT responde 0800-333-1234.

Para reportar eventos adversos puede comunicarse con la Dirección Médica de GlaxoSmithKline Argentina S.A. al 4725-8900.

## **5. Conservación de INCRUSE® Ellipta®**

Mantener fuera del alcance de los niños.

No utilice este medicamento después de la fecha de vencimiento que aparece en el envase, bandeja e inhalador. La fecha de vencimiento es el último día del mes que se indica.

Conservar en el empaque original para protegerlo de la humedad y no abrir la tapa de aluminio hasta que esté preparado para inhalar.

Conservar a temperatura inferior a 30°C. Si se conserva en la heladera, se debe permitir que el inhalador alcance la temperatura ambiente por lo menos una hora antes de su uso. Debe utilizarse en las 6 semanas siguientes a su apertura.

Los medicamentos no se deben tirar por los desagües ni a la basura. Pregunte a su farmacéutico cómo deshacerse de los envases y de los medicamentos que ya no necesita. De esta forma, ayudará a proteger el medio ambiente.

## **6. Contenido del envase e información adicional**

### **Composición de INCRUSE® Ellipta®**

El principio activo es bromuro de umeclidinio.

Cada inhalación de INCRUSE® Ellipta® dispensa una dosis liberada (dosis que sale de la boquilla) de 55 microgramos de umeclidinio (equivalente 65 microgramos de bromuro de umeclidinio). Esto corresponde con una dosis de 62.5 microgramos de umeclidinio que equivale a 74.2 microgramos de bromuro de umeclidinio.

Los demás componentes son lactosa monohidrato y estearato de magnesio.

### **Aspecto del producto y contenido del envase**

El dispositivo Ellipta® está formado por un cuerpo de plástico gris, un protector de la boquilla y un contador de dosis. Está envasado en una bandeja de aluminio laminada. La bandeja contiene una bolsa desecante para reducir la humedad del envase.

La sustancia activa se presenta como un polvo blanco en una tira de blíster dentro del inhalador. Cada inhalador contiene 30 dosis.

### **Instrucciones de uso paso a paso**

#### **¿Qué es el inhalador?**

La primera vez que utilice INCRUSE® Ellipta®, no necesita asegurarse de que el inhalador está funcionando correctamente, ya que contiene dosis previamente medidas y está listo para utilizarse directamente.

El inhalador está envasado en una bandeja que contiene un sachet desecante, para reducir la humedad. Tire el sachet del desecante, no lo ingiera o inhale.

Cuando saque el inhalador de su estuche (bandeja sellada), estará en la posición de "cerrado".

**No lo abra hasta que esté preparado para inhalar una dosis del medicamento.** La bandeja se puede desechar una vez abierta.

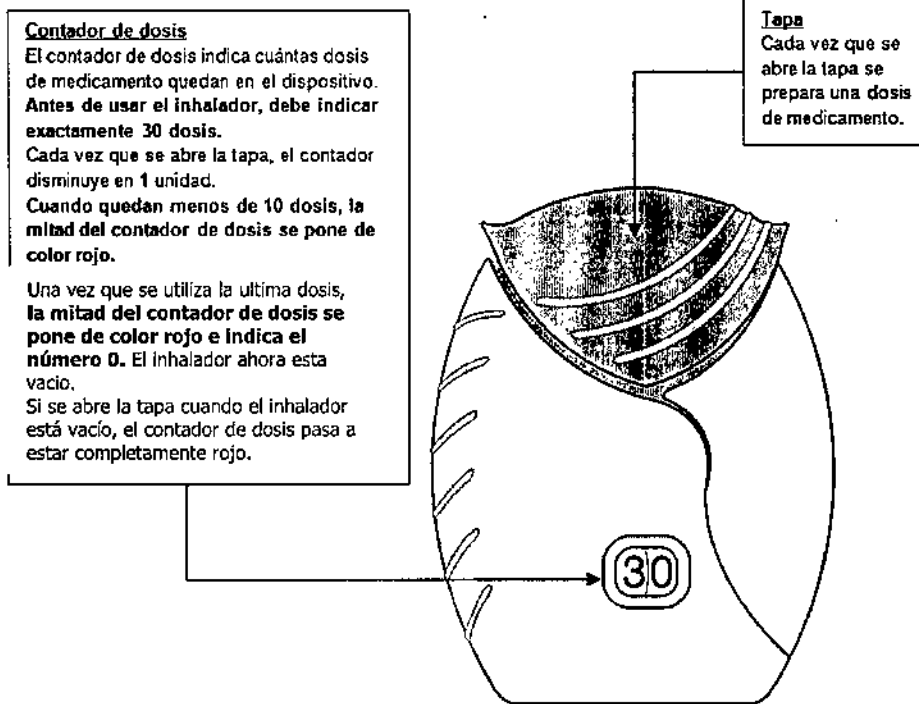
Las instrucciones de uso del inhalador proporcionadas a continuación son para el inhalador INCRUSE® Ellipta®.

### **Lea esta información antes de comenzar**

**Si la tapa del inhalador se abre y se cierra sin que se inhale el medicamento, se perderá la dosis.** La dosis perdida quedará retenida de forma segura dentro del inhalador, pero no estará disponible para ser inhalada.

No es posible administrar de forma accidental una dosis adicional o una dosis doble mediante una inhalación.

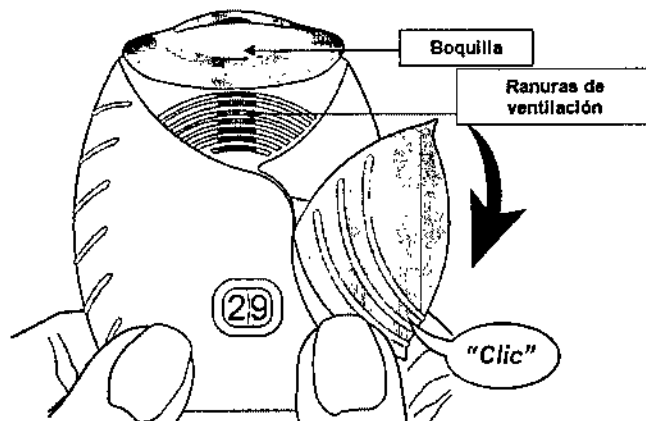




**1) Preparar una dosis**

Cuando esté preparado para inhalar una dosis, abrir la tapa del inhalador. No agite el inhalador.

- Deslizar la tapa hacia abajo hasta oír un 'clic'.



Ahora, el medicamento está preparado para poder inhalarlo.

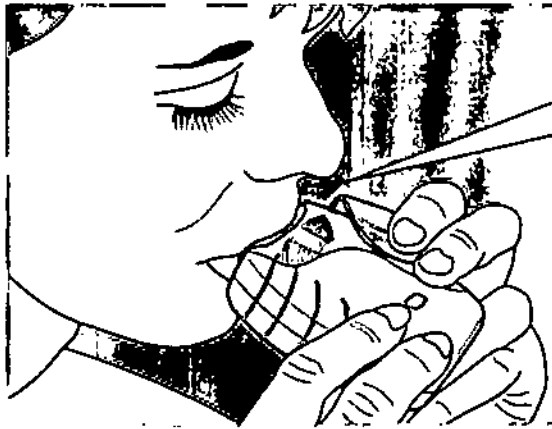
Como confirmación, el contador de dosis disminuye en 1 unidad.

- Si el contador de dosis no disminuye al oír el 'clic', el inhalador no liberará la dosis del medicamento.

**2) Inhale su medicamento**

- Mientras mantiene el inhalador alejado de la boca, espire tanto como le sea posible. No espire dentro del inhalador.

- Coloque la boquilla entre los labios, y ciérrelos firmemente alrededor de la boquilla. No bloquee las ranuras de ventilación con los dedos.



Para inhalar, colocar los labios sobre la forma contorneada de la boquilla.

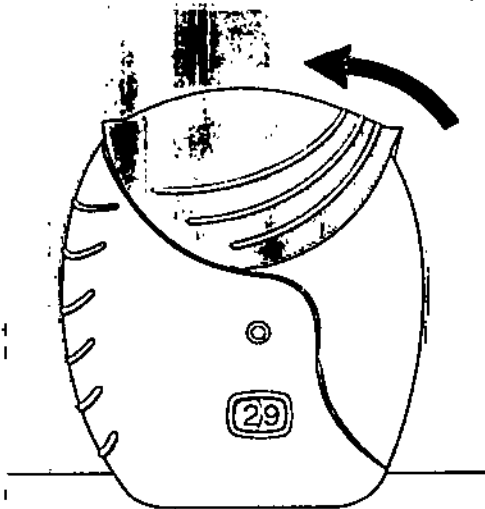
No bloquee las ranuras de ventilación con los dedos.

- Realice una inspiración larga, continua y profunda. Mantenga la inspiración tanto tiempo como sea posible (al menos 3-4 segundos).
- Retire el inhalador de la boca.
- Espire suave y lentamente.

Puede que no sea capaz de distinguir el sabor o notar el medicamento, incluso cuando utiliza el inhalador de forma correcta.

### 3) Cerrar el Inhalador

Antes de cerrar la tapa, la boquilla del inhalador puede limpiarse utilizando un pañuelo seco.



- Deslice la tapa hacia arriba, hasta el tope, para cubrir la boquilla

### PRESENTACIONES

Envases conteniendo 30 dosis.

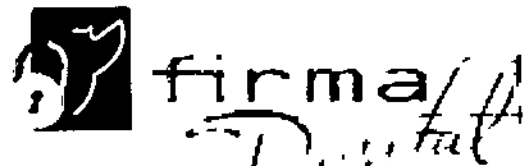
Establecimiento elaborador a granel, acondiciona  
Operations UK Ltd., Inglaterra.  
Importado por: GlaxoSmithKline Argentina S.A.,  
Victoria, Buenos Aires, Argentina.



LOPEZ Rogelio Fernando  
Administrador Nacional  
Ministerio de Salud  
ANMAT  
3690, (B1644BCD)

INFORMACIÓN ADICIONAL PODRÁ SOLICITARSE A DIRECCIÓN MÉDICA DE  
GlaxoSmithKline Argentina S.A. - (011) 4725-8900.

EMA SmPC Junio 2015  
Fecha de última actualización: .../.../.... Disp. N°.....  
Logo GlaxoSmithKline  
Logo Theravance



SCASSERRA Cláudia Alejandra  
Apoderada y Co-Directora Técnica  
GLAXOSMITHKLINE ARGENTINA  
SOCIEDAD ANONIMA

## PROYECTO DE PROSPECTO

### **INCRUSE® Ellipta®** **UMECLIDINIO 55 mcg** Polvo para inhalar

Venta Bajo Receta

Industria Inglesa

#### **FÓRMULA CUALI-CUANTITATIVA**

Cada dosis de **INCRUSE® Ellipta®** 55 mcg contiene:  
Bromuro de umeclidinio micronizado 74.2 mcg<sup>1</sup>; Estearato de Magnesio 75 mcg; Lactosa monohidrato c.s.p. 12.5 mg.

<sup>1</sup> 74.2 microgramos de bromuro de umeclidinio es equivalente a 62.5 microgramos de umeclidinio (catión libre). La cantidad de sustancia activa puede ser ajustada para reflejar la pureza asignada de la sustancia de partida.

Cada inhalación de **INCRUSE® Ellipta®** dispensa una dosis liberada (dosis que sale de la boquilla) de 55 microgramos de umeclidinio (equivalente 65 microgramos de bromuro de umeclidinio). Esto corresponde con una dosis de 62.5 microgramos de umeclidinio que equivale a 74.2 microgramos de bromuro de umeclidinio.

#### **ACCIÓN TERAPÉUTICA**

Agentes contra padecimientos obstructivos de las vías respiratorias, adrenérgicos. (Código ATC: R03BB07).

#### **INDICACIONES**

**INCRUSE® Ellipta®** está indicado como tratamiento broncodilatador de mantenimiento para aliviar los síntomas de la enfermedad pulmonar obstructiva crónica (EPOC) en pacientes adultos.

#### **ACCIÓN FARMACOLÓGICA**

##### ***Propiedades farmacodinámicas***

##### ***Mecanismo de acción***

El bromuro de umeclidinio es un antagonista de receptores muscarínicos de acción prolongada (también conocido como anticolinérgico). Es un derivado de la quinuclidina, un antagonista del receptor muscarínico, con actividad sobre múltiples subtipos de receptores muscarínicos colinérgicos. El bromuro de umeclidinio ejerce su actividad broncodilatadora inhibiendo competitivamente la unión de acetilcolina a los receptores muscarínicos colinérgicos del músculo liso bronquial.

En los modelos pre-clínicos, demuestra tener reversibilidad lenta en los subtipos de receptores muscarínicos humanos M3 *in vitro*, y una duración de acción prolongada *in vivo* cuando se administra directamente en los pulmones.

##### ***Efectos farmacodinámicos***

En los estudios de Fase III, de 6 meses de duración (DB2113373), **INCRUSE® Ellipta®** demostró una mejoría clínicamente relevante frente a placebo en la función pulmonar (medida mediante el volumen espiratorio forzado en el primer segundo [FEV<sub>1</sub>]) durante más de 24 horas tras la administración una vez al día, que fue evidente a los 30 minutos tras la administración de la primera dosis (mejoría frente a placebo de 102 ml (p<0,001)). El promedio máximo de mejoría en el FEV<sub>1</sub> en las primeras 6 horas tras administrar la dosis con respecto a placebo fue de 130 ml (p<0,001\*) en la semana 24. No hubo evidencia de taquifilaxia en el efecto de **INCRUSE® Ellipta®** a lo largo del tiempo.

\*En este estudio se utilizó un procedimiento estadístico escalonado descendente y esta comparación estaba en un nivel inferior a otra que no alcanzó significación estadística. Por tanto, no se puede inferir significación estadística en esta comparación.

##### ***Electrofisiología cardíaca***

Se evaluó el efecto de 500 microgramos (unidad dosis) de umeclidinio sobre el intervalo QT en un estudio QT controlado con placebo y moxifloxacino en el que participaron 103 voluntarios

sanos. Tras la administración de dosis repetidas de 500 microgramos de umeclidinio una vez al día durante 10 días, no se observaron efectos clínicamente relevantes en la prolongación del intervalo QT (corregido utilizando el método Fridericia) u otros efectos en la frecuencia cardiaca.

#### Eficacia clínica

La eficacia clínica de **INCRUSE® Ellipta®** administrado una vez al día fue evaluada en 904 pacientes adultos con diagnóstico clínico de EPOC, que recibieron bromuro de umeclidinio o placebo en dos estudios clínicos pivotaes Fase III; un estudio de 12 semanas (AC4115408) y un estudio de 24 semanas (DB2113373).

#### Estudios Pivotaes de Eficacia

##### Efectos sobre la función pulmonar

En ambos estudio pivotaes de 12 y 24 semanas de duración, **INCRUSE® Ellipta®** demostró mejoría estadísticamente significativa y clínicamente relevante en la función pulmonar (definida como la variación del FEV<sub>1</sub> valle frente al valor basal en las semanas 12 y 24 respectivamente, que era la variable principal de eficacia en cada estudio) en comparación con placebo (ver Tabla 1). En ambos estudios, los efectos broncodilatadores de **INCRUSE® Ellipta®** en comparación con el placebo fueron evidentes tras el primer día de tratamiento y se mantuvieron durante los periodos de tratamiento de 12 y 24 semanas. No hubo atenuación del efecto broncodilatador con el tiempo.

**Tabla 1: FEV<sub>1</sub> valle (ml) en las semanas 12 y 24 (variable principal)**

Tratamiento con <b>INCRUSE® Ellipta®</b> 55 mcg	Estudio de 12 semanas Diferencia de tratamiento <sup>1</sup> Intervalo de confianza del 95% Valor p	Estudio de 24 semanas Diferencia de tratamiento <sup>1</sup> Intervalo de confianza del 95% Valor p
Versus Placebo	127 (52, 202) <0,001	115 (76, 155) <0,001

mcg = microgramos

<sup>1</sup>. medias por mínimos cuadrados (intervalo de confianza 95%).

En el estudio pivotal de 12 semanas, en el periodo de 0-6 horas tras la administración de la dosis, **INCRUSE® Ellipta®** mostró una gran mejoría, que fue estadísticamente significativa, de la media ponderada de FEV<sub>1</sub> respecto a los valores basales en comparación con placebo (166 ml (p<0,001), en la semana 12.

En el estudio pivotal de 24 semanas, en el periodo de 0-6 horas tras la administración de la dosis, **INCRUSE® Ellipta®** mostró una gran mejoría de la media ponderada de FEV<sub>1</sub> respecto a los valores basales en comparación con placebo (150 ml (p<0,001\*), en la semana 24.

\* En este estudio, se utilizó un procedimiento estadístico escalonado descendente y esta comparación estaba en un nivel de comparación inferior a otra que no alcanzó significación estadística. Por tanto, no se puede inferir significación estadística en esta comparación.

#### Resultados sobre los síntomas

##### Dificultad para respirar:

En el estudio de 12 semanas, **INCRUSE® Ellipta®** no mostró mejoría estadísticamente significativa frente a placebo en la puntuación focal del Índice Transicional de Disnea (ITD) (1,0 unidades, p=0,05) en la semana 12. En el estudio de 24 semanas, **INCRUSE® Ellipta®** mostró mejoría estadísticamente significativa frente a placebo en la puntuación focal del ITD (1,0 unidades, p<0,001) en la semana 24.

El porcentaje de pacientes que respondieron al menos con la Diferencia Mínima Clínicamente Importante (DMCI) de 1 unidad de puntuación focal del ITD en la semana 12 fue mayor en **INCRUSE® Ellipta®** (38%) que en el placebo (15%) en el estudio de 12 semanas. Del mismo modo, un mayor porcentaje de pacientes alcanzaron ≥1 unidad en la puntuación focal del ITD con **INCRUSE® Ellipta®** (53%) en comparación con placebo (41%) en la semana 24 del estudio de 24 semanas.

#### Calidad de vida relacionada con la salud:

**INCRUSE® Ellipta®** ha mostrado una mejoría estadísticamente significativa en la calidad de vida relacionada con la salud evaluada mediante el cuestionario St. George's Respiratory Questionnaire (SGRQ) tal como se indica en la reducción de la puntuación total del SGRQ en la semana 12 en comparación con placebo (-7,90 unidades,  $p < 0,001$ ) en el estudio de 12 semanas.

En el estudio de 24 semanas, **INCRUSE® Ellipta®** demostró una mayor mejoría (-4,69 unidades,  $p < 0,001^*$ ) en comparación con placebo en el cambio de la puntuación total del SGRQ respecto a sus valores basales en la semana 24.

El porcentaje de pacientes que respondieron como mínimo a la DMCI en la puntuación de SGRQ (definida como una disminución de 4 unidades respecto a los valores basales) en la semana 12, fue mayor para **INCRUSE® Ellipta®** 55 microgramos (44%) en comparación con placebo (26%) en el estudio de 12 semanas. Del mismo modo, un mayor porcentaje de pacientes alcanzaron como mínimo la DMCI con **INCRUSE® Ellipta®** en la semana 24 (44%) en comparación con placebo (34%) en el estudio de 24 semanas.

\* En este estudio, se utilizó un procedimiento estadístico escalonado descendente y esta comparación estaba en un nivel de comparación inferior a otra que no alcanzó significación estadística. Por tanto, no se puede inferir significación estadística en esta comparación.

#### Exacerbaciones de la EPOC

En el estudio de 24 semanas, **INCRUSE® Ellipta®** disminuyó el riesgo de exacerbación de la EPOC en comparación con placebo (análisis del tiempo hasta la primera exacerbación; Hazard Ratio 0,6 y  $p = 0,035^*$ ). La probabilidad de tener una exacerbación en pacientes en tratamiento con **INCRUSE® Ellipta®** en la semana 24 fue de 8,9% en comparación con 13,7% con placebo. Los estudios no fueron diseñados específicamente para evaluar el efecto de los tratamientos en las exacerbaciones de la EPOC, y aquellos pacientes que exacerbaron fueron retirados del estudio.

\* En este estudio, se utilizó un procedimiento estadístico escalonado descendente y esta comparación estaba en un nivel de comparación inferior a otra que no alcanzó significación estadística. Por tanto, no se puede inferir significación estadística en esta comparación.

#### Uso del medicamento de rescate

En el estudio de 12 semanas, **INCRUSE® Ellipta®** redujo de forma estadísticamente significativa el uso de medicación de rescate con salbutamol en comparación con placebo (una media de reducción de 0,7 pulverizaciones al día durante las semanas 1-12,  $p = 0,025$ ) y el porcentaje de días en los que no se necesitó medicación de rescate (un promedio de 46,3%) fue mayor en comparación con el placebo (un promedio de 35,2%; no se han llevado a cabo análisis estadísticos convencionales para esta variable). En el estudio de 24 semanas de tratamiento con **INCRUSE® Ellipta®**, la media (DE) del cambio desde el estado basal en el número de pulverizaciones de salbutamol como medicamento de rescate durante las 24 semanas de tratamiento fue -1,4 (0,20) para placebo y -1,7 (0,16) para **INCRUSE® Ellipta®** (Diferencia = -0,3; IC 95%: -0,8; 0,2;  $p = 0,276$ ). El porcentaje de días en los que la medicación de rescate no fue necesaria para los pacientes que recibieron **INCRUSE® Ellipta®** (un promedio de 31,1%) fue mayor en comparación con placebo (un promedio de 21,7%). No se han llevado a cabo análisis estadísticos formales para esta variable.

#### Estudios de soporte de eficacia

En dos estudios de 12 semanas de duración, controlados con placebo (200109 y 200110), la adición de **INCRUSE® Ellipta®** a furoato de fluticasona/vilanterol (FF/VI) (92/22 microgramos) una vez al día, en pacientes adultos con un diagnóstico clínico de EPOC, resultó en mejorías estadísticamente significativas y clínicamente relevantes en la variable principal FEV1 valle en el día 85 en comparación con placebo más FF/VI (124 ml (IC 95%: 93;154;  $p < 0,001$ ) y 122 ml (IC 95%: 91;152;  $p < 0,001$ )).

Las mejoras en la función pulmonar fueron apoyadas con reducciones en el uso de salbutamol durante semanas 1-12 (-0,4 inhalaciones por día (IC 95%: -0,7;-0,2;  $p < 0,001$ ) y -0,3 inhalaciones por día (IC 95%: -0,5;-0,1;  $p = 0,003$ )) en comparación con placebo más FF/VI, pero las mejoras en el SGRQ en la semana 12, no fueron estadísticamente significativas (200109) o clínicamente relevantes (200109 y 200110). La corta duración de los estudios, y el número limitado de eventos de exacerbación, impiden llegar a conclusiones respecto al efecto adicional de **INCRUSE® Ellipta®** en la tasa de exacerbaciones de la EPOC.

En estos estudios, no se han identificado reacciones adversas nuevas debidas a la adición de **INCRUSE® Ellipta®** a FF/VI.

### Población pediátrica

La Agencia Europea de Medicamentos ha eximido al titular de la obligación de presentar los resultados de los ensayos realizados con **INCRUSE® Ellipta®** en los diferentes grupos de la población pediátrica en EPOC (ver **POSOLÓGIA Y FORMA DE ADMINISTRACIÓN** para consultar la información sobre el uso en la población pediátrica).

### **Propiedades Farmacocinéticas**

#### Absorción

Tras la administración por vía inhalatoria de bromuro de umeclidinio a voluntarios sanos, la  $C_{max}$  se alcanzó a los 5-15 minutos. La biodisponibilidad absoluta de bromuro de umeclidinio administrado por vía inhalatoria fue en promedio del 13% de la dosis, con una contribución inapreciable de la absorción oral. Después de la administración de dosis repetidas de bromuro de umeclidinio inhalado, el estado estacionario se alcanzó entre los días 7 al 10, con una acumulación de 1,5 a 1,8 veces.

#### Distribución

Tras la administración intravenosa a sujetos sanos, el volumen medio de distribución fue de 86 litros. *In vitro*, el promedio de unión a proteínas plasmáticas en plasma humano fue del 89%.

#### Biotransformación

En estudios *in vitro* se observó que bromuro de umeclidinio se metaboliza principalmente por el citocromo P450 2D6 (CYP2D6) y que es sustrato de la glicoproteína-P (P-gp) transportadora. Las principales rutas metabólicas de bromuro de umeclidinio son la oxidativa (hidroxilación, O-desalquilación) seguida de la conjugación (glucuronidación, etc.), dando lugar a una variedad de metabolitos con actividad farmacológica reducida o metabolitos para los que la actividad farmacológica no se ha establecido. La exposición sistémica a los metabolitos es baja.

#### Eliminación

Tras la administración intravenosa, el aclaramiento plasmático fue de 151 litros/hora. Tras la administración intravenosa, aproximadamente el 58% de la dosis administrada marcada con radiomarcadores (o el 73% de la dosis radiomarcada recuperada) fue excretada en las heces en las 192 horas después de la dosis. La eliminación urinaria representó el 22% de la dosis administrada con radiomarcadores en las 168 horas después de la dosis (27% de la dosis radiomarcada recuperada). La excreción de la materia relacionada con el fármaco en las heces tras la dosis administrada por vía intravenosa indica secreción biliar. Tras la administración oral a sujetos varones sanos, la radiactividad total fue eliminada principalmente por las heces (92% de la dosis administrada con radiomarcadores o 99% de la dosis radiactiva recuperada) en las 168 horas después de la dosis. Menos del 1% de la dosis oral administrada (1% de la dosis radiactiva recuperada) fue excretada en orina, lo que sugiere una absorción inapreciable tras administración oral. El promedio de la vida media de eliminación plasmática de bromuro de umeclidinio tras la administración por vía inhalatoria durante 10 días fue de 19 horas, con un 3% a 4% de excreción de sustancia activa inalterada en orina en el estado estacionario.

### **Características en poblaciones especiales de voluntarios y pacientes**

#### Pacientes de edad avanzada

El análisis farmacocinético poblacional mostró que la farmacocinética de bromuro de umeclidinio fue similar en los pacientes de 65 años de edad y mayores con EPOC, y para aquellos menores de 65 años.

#### Insuficiencia renal

Los sujetos con insuficiencia renal grave (aclaramiento de creatinina <30mL/min) no mostraron evidencia de un aumento en la exposición sistémica a bromuro de umeclidinio ( $C_{max}$  y ABC), ni tampoco hubo evidencia de alteración en la unión a proteínas entre sujetos con insuficiencia renal grave y voluntarios sanos.

#### Insuficiencia hepática

Los sujetos con insuficiencia hepática moderada (Child-Pugh Clase B) no mostraron evidencia de un aumento en la exposición sistémica a bromuro de umeclidinio ( $C_{max}$  y ABC) ni tampoco hubo evidencia de alteración en la unión a proteínas entre sujetos con

insuficiencia hepática moderada y voluntarios sanos. Bromuro de umeclidinio no ha sido evaluado en sujetos con insuficiencia hepática grave.

#### Otras poblaciones especiales

El análisis farmacocinético poblacional mostró que no se requiere ajuste en la dosis de bromuro de umeclidinio en base al efecto de la edad, la raza, y el género, el uso de corticosteroides inhalados o el peso. Un estudio realizado en metabolizadores lentos de CYP2D6 no mostró un efecto clínicamente relevante en la exposición sistémica de bromuro de umeclidinio en el polimorfismo genético de CYP2D6.

### **POSOLOGÍA Y FORMA DE ADMINISTRACIÓN**

#### Adultos

La dosis recomendada es una inhalación de **INCRUSE® Ellipta®** una vez al día. Para mantener la broncodilatación, **INCRUSE® Ellipta®** debe administrarse una vez al día, a la misma hora del día, cada día. La dosis máxima es una inhalación de **INCRUSE® Ellipta®** una vez al día.

#### Poblaciones especiales

##### Pacientes de edad avanzada

No se requiere ajuste de dosis en pacientes mayores de 65 años (ver **ACCIÓN FARMACOLÓGICA-Propiedades Farmacocinéticas**).

##### Insuficiencia renal

No se requiere ajuste de dosis en pacientes con insuficiencia renal (ver **ACCIÓN FARMACOLÓGICA-Propiedades Farmacocinéticas**).

##### Insuficiencia hepática

No se requiere ajuste de dosis en pacientes con insuficiencia hepática leve o moderada. No se ha estudiado el uso de **INCRUSE® Ellipta®** en pacientes con insuficiencia hepática grave y se debe usar con precaución en esta población (ver **ACCIÓN FARMACOLÓGICA-Propiedades Farmacocinéticas**).

##### Población pediátrica

No existe una recomendación de uso específico para **INCRUSE® Ellipta®** en la población pediátrica (menores de 18 años de edad) para la indicación de EPOC.

#### Modo de administración

**INCRUSE® Ellipta®** se administra solo por vía inhalatoria.

#### Instrucciones de uso:

Las instrucciones de uso del inhalador proporcionadas a continuación son para el inhalador **INCRUSE® Ellipta®**.

El inhalador **Ellipta®** contiene unidosis y está listo para usar.

El inhalador está envasado en una bandeja que contiene un sachet con desecante para reducir la humedad. El sachet con desecante debe desecharse y no debe ingerirse o inhalarse.

Cuando se saca el inhalador por primera vez de la bandeja sellada, estará en la posición "cerrado". No debe abrir el inhalador hasta que esté preparado para inhalar una dosis. Una vez abierto, el inhalador no necesita conservarse en la bandeja de aluminio laminada.

Si la tapa del inhalador se abre y se cierra sin que se inhale el medicamento, se perderá la dosis. La dosis perdida quedará retenida de forma segura dentro del inhalador, pero no estará disponible para ser inhalada.

No es posible administrar de forma accidental una dosis adicional o una dosis doble mediante una inhalación.

#### **a) Preparación de una dosis**

Cuando esté preparado, abrir la tapa para inhalar una dosis. No debe agitar el inhalador. Deslizar la tapa hacia abajo hasta oír un 'clic'. Ahora, el medicamento está preparado para poder inhalarlo.

Como confirmación, el contador de dosis disminuye en 1 unidad. Si el contador de dosis no disminuye al oír el 'clic', el inhalador no liberará la dosis del medicamento.

### **b) Cómo inhalar el medicamento**

Mantener el inhalador alejado de la boca y espirar tanto como le sea posible. No espirar dentro del inhalador.

- Colocar la boquilla entre los labios y cerrarlos firmemente alrededor de la misma. Las ranuras de ventilación no deben bloquearse con los dedos durante su uso.
- Realizar una inspiración prolongada, continua y profunda. Mantener la inspiración tanto tiempo como sea posible (al menos 3-4 segundos).
- Retirar el inhalador de la boca.
- Espirar suave y lentamente.

Puede que no distinga el sabor o note el medicamento, incluso cuando utiliza el inhalador de forma correcta.

### **c) Cerrar el inhalador**

Antes de cerrar la tapa, la boquilla del inhalador puede limpiarse utilizando un pañuelo seco. Deslizar la tapa hacia arriba hasta el tope para proteger la boquilla.

## **CONTRAINDICACIONES**

Hipersensibilidad al principio activo o a alguno de los excipientes de la formulación.

## **ADVERTENCIAS Y PRECAUCIONES**

### Asma

El bromuro de umeclidinio no se debe utilizar en pacientes con asma, ya que no se ha estudiado en esta población de pacientes.

### Broncoespasmo paradójico

La administración de bromuro de umeclidinio puede causar broncoespasmo paradójico que puede poner en peligro la vida. Si se produce broncoespasmo paradójico, se debe interrumpir el tratamiento inmediatamente y si es necesario, instaurar un tratamiento alternativo.

### Empeoramiento de la enfermedad

El bromuro de umeclidinio está indicado para el tratamiento de mantenimiento de la EPOC. No se debe utilizar para el alivio de los síntomas agudos, por ejemplo, como tratamiento de rescate en episodios agudos de broncoespasmo. Los síntomas agudos se deben tratar con un broncodilatador inhalado de acción corta. El aumento del uso de broncodilatadores de acción corta para aliviar los síntomas, indica un empeoramiento en el control de la enfermedad. En caso de empeoramiento de la EPOC durante el tratamiento con bromuro de umeclidinio, se debe realizar una reevaluación del paciente y de la pauta posológica del tratamiento para la EPOC.

### Efectos cardiovasculares

Tras la administración de antagonistas de receptores muscarínicos, incluyendo el bromuro de umeclidinio, se pueden observar efectos cardiovasculares, como arritmias cardíacas, por ejemplo fibrilación auricular y taquicardia. Los pacientes con enfermedad cardiovascular clínicamente relevante no controlada fueron excluidos de los estudios clínicos. Por lo tanto, el bromuro de umeclidinio, se debe utilizar con precaución en pacientes con alteraciones cardiovasculares graves, especialmente arritmias cardíacas.

### Actividad antimuscarínica

Debido a su actividad antimuscarínica, el bromuro de umeclidinio se debe emplear con precaución en pacientes con retención urinaria o con glaucoma de ángulo cerrado.

### Excipientes

Este medicamento contiene lactosa. Los pacientes con intolerancia hereditaria poco frecuente a la galactosa, insuficiencia de lactasa de Lapp o malabsorción de glucosa o galactosa no deben utilizar este medicamento.

### Interacciones

A dosis clínicas, y debido a las bajas concentraciones plasmáticas que se alcanzan tras inhalar la dosis de bromuro de umeclidinio, es poco probable que se produzcan interacciones clínicamente significativas.

### Otros agentes antimuscarínicos



No se ha estudiado la administración conjunta de bromuro de umeclidinio con otros antagonistas muscarínicos de acción prolongada u otros medicamentos que contengan este principio activo, por lo que no se recomienda su uso conjunto, ya que se pueden potenciar reacciones adversas ya conocidas de los antagonistas muscarínicos inhalados.

#### Interacciones metabólicas e interacciones relacionadas con transportadores

El bromuro de umeclidinio es un sustrato del citocromo P450 2D6 (CYP2D6). La farmacocinética de bromuro de umeclidinio, en estado estacionario, se evaluó en voluntarios sanos que carecían de CYP2D6 (metabolizadores lentos). A una dosis 4 veces superior a la dosis terapéutica, no se observaron efectos en el ABC o en la  $C_{max}$  de umeclidinio. A dosis 8 veces superiores a la dosis terapéutica, se observó un aumento en el ABC del bromuro de umeclidinio de aproximadamente 1,3 veces sin verse afectada la  $C_{max}$  del mismo. En base a la magnitud de estos cambios, no se esperan interacciones medicamentosas clínicamente relevantes cuando se administre conjuntamente umeclidinio junto a inhibidores del CYP2D6 o cuando se administre a pacientes genéticamente deficientes en la actividad del CYP2D6 (metabolizadores lentos).

El bromuro de umeclidinio es un sustrato de la glicoproteína-P transportadora (P-gp). Se evaluó el efecto de verapamilo (240 mg una vez al día), un inhibidor moderado de la P-gp, sobre la farmacocinética de bromuro de umeclidinio en estado estacionario, en voluntarios sanos. No se observaron efectos causados por verapamilo en la  $C_{max}$  de bromuro de umeclidinio. Se observó un aumento en el ABC de bromuro de umeclidinio de aproximadamente 1,4 veces. En base a la magnitud de estos cambios, no se esperan interacciones clínicamente relevantes cuando se administren conjuntamente bromuro de umeclidinio con inhibidores de la P-gp.

#### Otros medicamentos para la EPOC

Aunque no se han realizado estudios formales *in vivo* de interacción de medicamentos, umeclidinio inhalado se ha utilizado junto con otros medicamentos para la EPOC, incluyendo broncodilatadores simpaticomiméticos de acción corta y prolongada y corticosteroides inhalados sin evidencias clínicas de interacción.

#### **Carcinogenicidad, mutagenicidad, trastornos de fertilidad**

Los datos de los estudios no clínicos no muestran riesgos especiales para los seres humanos según los estudios convencionales de seguridad farmacológica, toxicidad a dosis repetida, genotoxicidad y potencial carcinogénico. En estudios no clínicos con bromuro de umeclidinio, los resultados fueron aquellos asociados típicamente a la farmacología primaria de los antagonistas de los receptores muscarínicos y/o irritación local.

#### Toxicidad reproductiva

Bromuro de umeclidinio no fue teratogénico ni en ratas ni en conejos. En estudios pre y post-natales, la administración subcutánea de bromuro de umeclidinio en ratas dio como resultado un menor incremento en el peso corporal de la madre y en el consumo de alimentos y disminuyó ligeramente el peso corporal antes del destete de las crías en madres que recibieron dosis de 180 microgramos/kg/día (aproximadamente 80 veces la dosis clínica en humanos a umeclidinio 55 microgramos, en base al ABC).

#### **Incompatibilidades**

No se ha comunicado ninguna incompatibilidad.

#### **Fertilidad, embarazo, lactancia**

##### Embarazo

No hay datos relativos al uso de bromuro de umeclidinio en mujeres embarazadas. Los estudios realizados en animales no indican efectos nocivos directos o indirectos relacionados con la toxicidad para la reproducción (ver **Carcinogenicidad, mutagenicidad, trastornos de fertilidad**).

Solo se debe considerar la administración de bromuro de umeclidinio durante el embarazo si el beneficio esperado para la madre justifica el posible riesgo para el feto.

##### Lactancia

Se desconoce si el bromuro de umeclidinio se excreta en la leche materna. No se puede descartar el riesgo en recién nacidos/lactantes.

Se debe decidir si es necesario interrumpir la lactancia o interrumpir el tratamiento con **INCRUSE® Eliipta®** tras considerar el beneficio de la lactancia para el niño y el beneficio del tratamiento para la madre.

#### Fertilidad

No hay datos sobre los efectos del bromuro de umeclidinio en la fertilidad humana. Los estudios realizados en animales no muestran efectos del bromuro de umeclidinio sobre la fertilidad.

#### **Efectos sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas**

La influencia de bromuro de umeclidinio sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas es nula o insignificante.

### **REACCIONES ADVERSAS**

#### Resumen del perfil de seguridad

Las reacciones adversas notificadas con mayor frecuencia con **INCRUSE® Eliipta®** fueron nasofaringitis e infecciones del tracto respiratorio superior.

#### Tabla de reacciones adversas

El perfil de seguridad del bromuro de umeclidinio se evaluó en 1.663 pacientes con EPOC que recibieron dosis de 55 microgramos o mayores, durante un año. Esto incluye a 576 pacientes que recibieron la dosis recomendada de 55 microgramos una vez al día. Las frecuencias asignadas a las reacciones adversas que se detallan en la siguiente tabla, incluyen las tasas de incidencia bruta observadas en los cuatro estudios de eficacia y el estudio de seguridad a largo plazo (que incluyó 1.412 pacientes que recibieron bromuro de umeclidinio).

La frecuencia de las reacciones adversas se define utilizando el siguiente convenio: muy frecuentes ( $\geq 1/10$ ); frecuentes ( $\geq 1/100$  a  $< 1/10$ ); poco frecuentes ( $\geq 1/1.000$  a  $< 1/100$ ); raras ( $\geq 1/10.000$  a  $< 1/1.000$ ); muy raras ( $< 1/10.000$ ) y frecuencia no conocida (no puede estimarse a partir de los datos disponibles).

Sistema de clasificación de órganos	Reacciones adversas	Frecuencia
Infecciones e infestaciones	Nasofaringitis Infección de tracto respiratorio superior Infección del tracto urinario Sinusitis Faringitis	Frecuentes Frecuentes Frecuentes Frecuentes Poco frecuentes
Trastornos del sistema nervioso	Cefalea	Frecuentes
Trastornos cardiacos	Fibrilación auricular Ritmo idioventricular Taquicardia supraventricular Extrasístoles supraventricular Taquicardia	Poco frecuentes Poco frecuentes Poco frecuentes Poco frecuentes Frecuentes
Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos	Tos	Frecuentes
Trastornos gastrointestinales	Estreñimiento Boca seca	Poco frecuentes Poco frecuentes
Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo	Erupción	Poco frecuentes

#### Notificación de sospechas de reacciones adversas

Es importante notificar sospechas de reacciones adversas al medicamento tras su autorización. Ello permite una supervisión continuada de la relación beneficio/riesgo del medicamento. Se invita a los profesionales de la salud a notificar las sospechas de reacciones adversas a Dirección Médica GlaxoSmithKline Argentina S.A. - 4725-8900.

### **SOBREDOSIFICACIÓN**

Es probable que una sobredosis de bromuro de umeclidinio pueda producir signos y síntomas consistentes con los efectos adversos conocidos de los antagonistas muscarínicos inhalados (por ejemplo, boca seca, alteraciones en la acomodación visual y taquicardia).

En caso de sobredosis, el paciente debe recibir tratamiento de soporte y, si es necesario, un seguimiento apropiado. Ante la eventualidad de una sobredosificación, concurrir al Hospital más cercano o comunicarse con los Centros de Toxicología:

Hospital de Pediatría Ricardo Gutiérrez: (011) 4962-6666/2247.

Hospital A. Posadas: (011) 4654-6648/4658-7777. - Optativamente otros centros de intoxicaciones.

#### PRESENTACIÓN

Envases conteniendo 30 dosis.

#### CONSERVACIÓN

Conservar a temperatura inferior a 30°C. Si se conserva en la heladera, se debe permitir que el inhalador alcance la temperatura ambiente durante al menos una hora antes de su uso.

Mantener el inhalador dentro de la bandeja sellada para protegerlo de la humedad y retirar la tapa inmediatamente antes de su primer uso.

Una vez abierto el periodo de validez es de 6 semanas.

#### MANTENER FUERA DEL ALCANCE DE LOS NIÑOS.

Director Técnico: Eduardo D. Camino - Farmacéutico.

Especialidad medicinal autorizada por el Ministerio de Salud. Certificado N° .....

Establecimiento elaborador a granel, acondicionador primario y secundario: Glaxo Operations UK Ltd., Inglaterra.

Importado por: **GlaxoSmithKline Argentina S.A.**, Carlos Casares 3690, (B1644BCD) Victoria, Buenos Aires, Argentina.

INFORMACIÓN ADICIONAL PODRÁ SOLICITARSE A DIRECCIÓN MÉDICA DE GlaxoSmithKline Argentina S.A. – (011) 4725-8900.

EMA SmPC Junio 2015

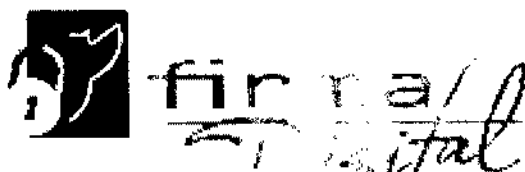
Fecha de última actualización: .../.../.... Disp. N° .....

Logo GlaxoSmithKline

Logo Theravance



LOPEZ Rogelio Fernando  
Administrador Nacional  
Ministerio de Salud  
A.N.M.A.T.



SCASSERRA Claudia Alejandra  
Apoderada y Co-Directora Técnica  
GLAXOSMITHKLINE ARGENTINA SOCIEDAD  
ANONIMA

Página 9 de 9

9

PROYECTO DE ROTULO DE ENVASE PRIMARIO

**INCRUSE® Eliipta®**  
**UMECLIDINIO 55 mcg**  
Polvo para inhalar

Venta Bajo Receta

Industria Inglesa

**Posología:** Según indicación médica.

**CONSERVACIÓN**

Conservar a temperatura inferior a 30°C. Si se conserva en la heladera, se debe permitir que el inhalador alcance la temperatura ambiente durante al menos una hora antes de su uso.

Mantener el inhalador dentro de la bandeja sellada para protegerlo de la humedad y retirar la tapa inmediatamente antes de su primer uso.

Una vez abierto el periodo de validez es de 6 semanas.

**MANTENER FUERA DEL ALCANCE DE LOS NIÑOS.**

Especialidad medicinal autorizada por el Ministerio de Salud. Certificado N° .....

Director Técnico: Eduardo D. Camino - Farmacéutico.

Establecimiento elaborador a granel, acondicionador primario y secundario: Glaxo Operations UK Ltd., Inglaterra.

Importado por: **GlaxoSmithKline Argentina S.A.**, Carlos Casares 3690, (B1644BCD) Victoria, Buenos Aires, Argentina.

Vencimiento:

Lote:

Envases conteniendo 30 dosis.

Logo GlaxoSmithKline

Logo Theravance



LOPEZ Rogelio Fernando  
Administrador Nacional  
Ministerio de Salud  
A.N.M.A.T.



SCASSERRA Claudia Alejandra  
Apoderada y Co-Directora Técnica  
GLAXOSMITHKLINE ARGENTINA SOCIEDAD  
ANONIMA

Página 1 de 1

1

36-51713603-2

PROYECTO DE ROTULO DE ENVASE SECUNDARIO

**INCRUSE® Ellipta®**  
**UMECLIDINIO 55 mcg**  
Polvo para inhalar

Venta Bajo Receta

Industria Inglesa

**FÓRMULA CUALI-CUANTITATIVA**

Cada dosis de **INCRUSE® Ellipta® 55 mcg** contiene:  
Bromuro de umeclidinio micronizado 74.2 mcg<sup>1</sup>; Estearato de Magnesio 75 mcg; Lactosa monohidrato c.s.p. 12.5 mg.

<sup>1</sup> 74.2 microgramos de bromuro de umeclidinio es equivalente a 62.5 microgramos de umeclidinio (catión libre). La cantidad de sustancia activa puede ser ajustada para reflejar la pureza asignada de la sustancia de partida.

Cada inhalación de **INCRUSE® Ellipta®** dispensa una dosis liberada (dosis que sale de la boquilla) de 55 microgramos de umeclidinio (equivalente 65 microgramos de bromuro de umeclidinio). Esto corresponde con una dosis de 62.5 microgramos de umeclidinio que equivale a 74.2 microgramos de bromuro de umeclidinio.

**Posología:** Según indicación médica.

**CONSERVACIÓN**

Conservar a temperatura inferior a 30°C. Si se conserva en la heladera, se debe permitir que el inhalador alcance la temperatura ambiente durante al menos una hora antes de su uso.

Mantener el inhalador dentro de la bandeja sellada para protegerlo de la humedad y retirar la tapa inmediatamente antes de su primer uso.

Una vez abierto el período de validez es de 6 semanas.

**MANTENER FUERA DEL ALCANCE DE LOS NIÑOS.**

Especialidad medicinal autorizada por el Ministerio de Salud. Certificado N°.....

Director Técnico: Eduardo D. Camino - Farmacéutico.

Establecimiento elaborador a granel, acondicionador primario y secundario: Glaxo Operations UK Ltd., Inglaterra.

Importado por: **GlaxoSmithKline Argentina S.A.**, Carlos Casares 3690, (B1644BCD) Victoria, Buenos Aires, Argentina.

Vencimiento:

Lote:

Envases conteniendo 30 dosis.

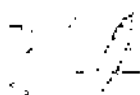
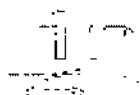
Logo GlaxoSmithKline

Logo Theravance



Firma Digital

LOPEZ Rogelio Fernando  
Administrador Nacional  
Ministerio de Salud  
A.N.M.A.T.



SCASSERRA Claudia Alejandra  
Apoderada y Co-Directora Técnica  
GLAXOSMITHKLINE ARGENTINA SOCIEDAD  
ANONIMA

Página 1 de 1

1

00-51713003-2



9 de diciembre de 2015

**DISPOSICIÓN N° 10512**

**CERTIFICADO DE INSCRIPCIÓN EN EL REGISTRO  
DE ESPECIALIDADES MEDICINALES (REM)**

**CERTIFICADO N° 57832**

**TROQUELES**

**EXPEDIENTE N° 1-0047-2001-000280-15-6**

Datos Identificatorios Característicos de la Forma Farmacéutica

Troquel

UMECLIDINIO BROMURO 74,2 mcg/dosis COMO UMECLIDINIO 62,5 mcg/dosis - POLVO PARA  
INHALAR

637626

Tel. (+54-11) 4340-0800 - <http://www.anmat.gov.ar> - República Argentina

Tecnología Médica  
Av. Belgrano 1480

INAME  
Av. Corrientes 2161

INAL  
Estados Unidos 25

Edificio Central  
Av. de Mayo 669



BARLARO Claudia Alicia  
Bioquímica  
Dirección de Gestión de  
Información Técnica  
A.N.M.A.T.



Buenos Aires, 04 DE DICIEMBRE DE 2015.-

DISPOSICIÓN N° 10512

**CERTIFICADO DE INSCRIPCIÓN EN EL REGISTRO  
DE ESPECIALIDADES MEDICINALES (REM)**

**CERTIFICADO N° 57832**

El Administrador Nacional de la Administración Nacional de Medicamentos, Alimentos y Tecnología Médica (ANMAT) certifica que se autorizó la inscripción en el Registro de Especialidades Medicinales (REM), de un nuevo producto con los siguientes datos identificatorios característicos:

**1. DATOS DE LA EMPRESA TITULAR DEL CERTIFICADO**

Titular de especialidad medicinal: GLAXOSMITHKLINE ARGENTINA S.A.

Representante en el país: No corresponde

N° de Legajo de la empresa: 6557

**2. DATOS DE LA ESPECIALIDAD MEDICINAL**

Nombre comercial: INCRUSE® ELLIPTA®

Nombre Genérico (IFA/s): UMECLIDINIO BROMURO

Concentración: 74,2 mcg/dosis

Forma farmacéutica: POLVO PARA INHALAR

Fórmula Cualitativa y Cuantitativa por unidad de forma farmacéutica o porcentual

**Ingrediente (s) Farmacéutico (s) Activo (s) (IFA)**

Tel. (+54-11) 4340-0800 - <http://www.anmat.gov.ar> - República Argentina

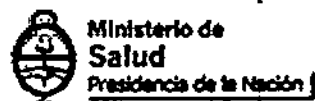
Tecnología Médica  
Av. Belgrano 1480  
(C1093AAP), CABA

INAME  
Av. Caseros 2161  
(C1264AAD), CABA

INAL  
Estados Unidos 25  
(C1101AAA), CABA

Edificio Central  
Av. de Mayo 869  
(C1084AAD), CABA





UMECLIDINIO BROMURO 74,2 mcg/dosis COMO UMECLIDINIO 62,5 mcg/dosis

**Excipiente (s)**  
ESTEARATO DE MAGNESIO 75 mcg  
LACTOSA MONOHIDRATO CSP 12,5 mg

Origen y fuente del/de los Ingrediente/s Farmacéutico/s Activo/s: SINTÉTICO O SEMISINTÉTICO

Envase Primario: TIRA ALU/ALU

Contenido por envase primario: 30 DOSIS

Contenido por envase secundario: 30 DOSIS

Otras condiciones de conservación: CONSERVAR A TEMPERATURA INFERIOR A 30°C. SI SE CONSERVA EN LA HELADERA, SE DEBE PERMITIR QUE EL INHALADOR ALCANCE LA TEMPERATURA AMBIENTE DURANTE AL MENOS UNA HORA ANTES DE SU USO.

MANTENER EL INHALADOR DENTRO DE LA BANDEJA SELLADA PARA PROTEGERLO DE LA HUMEDAD Y RETIRAR LA TAPA INMEDIATAMENTE ANTES DE SU PRIMER USO.

UNA VEZ ABIERTO EL PERIODO DE VALIDEZ ES DE 6 SEMANAS.

Presentaciones: 30

Período de vida útil: 24 MESES

Forma de conservación: Desde 0 °C hasta 30 °C

FORMA RECONSTITUIDA

Tiempo de conservación: No corresponde

Forma de conservación: No corresponde

Condición de expendio: BAJO RECETA

Código ATC: R03BB07

Clasificación farmacológica: AGENTES CONTRA PADECIMIENTOS OBSTRUCTIVOS

Tel. (+54-11) 4340-0800 - <http://www.anmat.gov.ar> - República Argentina

Tecnología Médica  
Av. Belgrano 1480  
(C1093AAP), CABA

INAME  
Av. Caseros 2161  
(C1264AAD), CABA

INAL  
Estados Unidos 25  
(C1101AAA), CABA

Edificio Central  
Av. de Mayo 869  
(C1084AAD), CABA



**DE LAS VÍAS RESPIRATORIAS**

Vía/s de administración: INHALATORIA (ACCION LOCAL)

Indicaciones: INCRUSE® Ellipta® está indicado como tratamiento broncodilatador de mantenimiento para aliviar los síntomas de la enfermedad pulmonar obstructiva crónica (EPOC) en pacientes adultos.

**3. DATOS DEL ELABORADOR/ES AUTORIZADO/S**

**Etapas de elaboración de la Especialidad Medicinal:**

**a)Elaboración hasta el granel y/o semielaborado:**

Razón Social	Domicilio de la planta	Localidad	País
GLAXO OPERATIONS UK LTD	PRIORY STREET, WARE, HERTFORDSHIRE, SG12 0DJ	-	GRAN BRETAÑA (REINO UNIDO DE GRAN BRETAÑA E IRLANDA DEL NORTE)

**b)Acondicionamiento primario:**

Razón Social	Domicilio de la planta	Localidad	País
GLAXO OPERATIONS UK LTD	PRIORY STREET, WARE, HERTFORDSHIRE, SG12 0DJ	-	GRAN BRETAÑA (REINO UNIDO DE GRAN BRETAÑA E IRLANDA DEL NORTE)

**c)Acondicionamiento secundario:**

Razón Social	Domicilio de la planta	Localidad	País
GLAXO OPERATIONS UK LTD	PRIORY STREET, WARE, HERTFORDSHIRE, SG12 0DJ	-	GRAN BRETAÑA (REINO UNIDO DE GRAN BRETAÑA E IRLANDA DEL NORTE)

**d)Control de calidad:**

Razón Social	Número de Disposición autorizante	Domicilio de la planta	Localidad	País

Tel. (+54-11) 4340-0800 - <http://www.anmat.gov.ar> - República Argentina

Tecnología Médica  
Av. Belgrano 1480  
(C1093AAP), CABA

INAME  
Av. Caseros 2161  
(C1264AAD), CABA

INAL  
Estados Unidos 25  
(C1101AAA), CABA

Edificio Central  
Av. de Mayo 869  
(C1084AAD), CABA



GLAXOSMITHKLINE ARGENTINA S.A.	7867/13	CARLOS CASARES 3690	VICTORIA	ARGENTINA
-----------------------------------	---------	---------------------	----------	-----------

País de origen de elaboración: Gran Bretaña (Reino Unido de Gran Bretaña E Irlanda del Norte)

País de procedencia del producto: Gran Bretaña (Reino Unido de Gran Bretaña E Irlanda del Norte)

El presente Certificado tendrá una validez de cinco (5) años a partir de la fecha del mismo.

Expediente Nº: 1-0047-2001-000280-15-6



LOPEZ Rogelio Fernando  
Administrador Nacional  
Ministerio de Salud  
A.N.M.A.T.

Tel. (+54-11) 4340-0800 - <http://www.anmat.gov.ar> - República Argentina

Tecnología Médica  
Av. Belgrano 1480  
(C1093AAP), CABA

INAME  
Av. Caseros 2161  
(C1264AAD), CABA

INAL  
Estados Unidos 25  
(C1101AAA), CABA

Edificio Central  
Av. de Mayo 869  
(C1084AAD), CABA