

Colección

Trabajos Clave

Serie

Enfermedad Pulmonar Obstruictiva Crónica (III)

Indacaterol / Glicopirronio

**Papel de la Broncodilatación Dual en el Tratamiento
de la Enfermedad Pulmonar Obstruictiva Crónica**

University of Verona, Verona, Italia

**International Journal of Chronic
Obstruictive Pulmonary Disease**

10:1383-1392, Jul 2015



Sociedad Iberoamericana
de Información Científica

Papel Clínico de la Broncodilatación Dual con la Combinación de Indacaterol y Glicopirronio en el Tratamiento de la Enfermedad Pulmonar Obstructiva Crónica: Impacto en los Resultados Relacionados con el Paciente y la Calidad de Vida

Resumen objetivo elaborado

por el Comité de Redacción Científica de SIIC sobre la base del artículo

Clinical Role of Dual Bronchodilation with an Indacaterol-Glycopyrronium Combination in the Management of COPD: Its Impact on Patient-Related Outcomes and Quality of Life

de

Rossi A, Zanardi E, Poletti V, Cazzola M

integrantes de

University of Verona, Verona; ULSS 20, Verona; AUSL 20, Forlì; University of Rome "Tor Vergata", Roma; Italia

El artículo original, compuesto por 10 páginas, fue editado por

International Journal of Chronic Obstructive Pulmonary Disease

10:1383-1392, Jul 2015

Para el tratamiento de los pacientes con enfermedad pulmonar obstructiva crónica, la broncodilatación dual con 110 µg de indacaterol y 50 µg de glicopirronio, administrados una vez por día, es segura y eficaz, mejorando la calidad de vida relacionada con la salud.

Introducción

La enfermedad pulmonar obstructiva crónica (EPOC) es un cuadro asociado con anomalías histopatológicas progresivas y persistentes de la vía aérea pequeña, muchas veces con pérdida de alvéolos. Este trastorno representa un problema importante de salud y socioeconómico a nivel mundial. El tabaquismo es la causa principal del trastorno, si bien se estima que el 11% de los pacientes afectados nunca fumó. La EPOC se caracteriza por la presencia de anomalías en la espirometría, con reducción de la relación entre el volumen espiratorio forzado en el primer segundo (VEF₁) y la capacidad vital forzada < 0.70 (o el límite inferior según la edad). Durante la progresión del cuadro se observa reducción de estos dos parámetros, mayor de lo normal, además de aumento en el volumen estático del pulmón. El deterioro de la función pulmonar se asocia con empeoramiento de la disnea, mayor tasa de exacerbaciones y mayor gravedad de éstas, incapacidad progresiva de llevar a cabo las actividades de la vida diaria y, muchas veces, muerte precoz.

Si bien por el momento no existe cura para la EPOC, hay varias normas para su tratamiento basadas en la información. El cese del tabaquismo es una medida importante para el enlentecimiento de la progresión de la enfermedad y la mejor supervivencia del paciente. Algunos fármacos se asociaron con beneficios sobre estos parámetros: los broncodilatadores de acción prolongada, como los agonistas beta₂ adrenérgicos de acción prolongada (por sus siglas en inglés, LABA) y los antagonistas de los receptores muscarínicos de acción prolongada (por sus siglas en inglés, LAMA), que se administran por vía inhalatoria. En pacientes con exacerbaciones frecuentes, en ocasiones es necesario utilizar corticoides inhalatorios además de los LABA, para mejorar los resultados clínicos. Una estrategia de broncodilatación dual diseñada recientemente, con la combinación de LAMA y LABA, se recomienda en los casos en los que un único fármaco no resulta eficaz para mejorar los síntomas.

El objetivo de la presente revisión fue evaluar el efecto de una combinación nueva de LAMA y LABA sobre los resultados relacionados con los pacientes en individuos con EPOC.

Efecto de los broncodilatadores en la EPOC y la broncodilatación dual

Los broncodilatadores inhalatorios son utilizados desde hace muchos años para el tratamiento de los síntomas de la EPOC en pacientes con distintos niveles de gravedad. La correlación entre la información de la espirometría y los síntomas no es adecuada y el efecto agudo de los broncodilatadores sobre el VEF₁ es muy variable, depende del valor absoluto inicial, y no parece un buen predictor de la respuesta a largo plazo. La reducción de la hiperinsuflación pulmonar parece el fenómeno principal relacionado con el alivio de los síntomas de la EPOC, y se postuló que el efecto sobre los bronquios mejoraría el vaciado pulmonar y la restauración parcial de la capacidad funcional residual a menor volumen pulmonar. Estos cambios mejoran la mecánica pulmonar y se asocian con mayor tolerancia al ejercicio, menor disnea y menor tasa de exacerbaciones. Como el tono muscular de la vía aérea está regulado por el sistema nervioso simpático y el parasimpático, se postuló que los antagonistas muscarínicos reducirían el efecto broncoconstrictor de la acetilcolina; a su vez, los agonistas beta₂ modificarían su liberación, por lo que la combinación de ambos fármacos podría potenciar la broncodilatación inducida por los agonistas beta₂, que estimulan los receptores adrenérgicos presentes en el músculo liso. Además, esta estrategia serviría para reducir la variabilidad entre pacientes y, en los mismos individuos, por diferencias en el tono muscular bronquial asociado con la obstrucción de la vía aérea. Entonces, el efecto sería sinérgico y no sólo aditivo.

En estudios previos sobre la terapia broncodilatadora dual se probó el uso de broncodilatadores de acción corta y se postuló que el sitio donde actúan es diferente. Los antimuscarínicos relajan el músculo liso mediante su acción sobre la vía aérea central, donde el nervio vago libera acetilcolina, que activa los receptores muscarínicos 2 presentes en el músculo liso, mientras que no hay inervación colinérgica en la vía aérea periférica, si bien hay expresión de los receptores muscarínicos 3. Por su parte, los adrenérgicos actúan sobre la vía aérea central y la periférica, especialmente, la distal.

El tiotropio es un LAMA utilizado frecuentemente para el tratamiento de la EPOC y parece superior a los LABA, como el salmeterol o el indacaterol, y no inferior a la combinación de salmeterol y fluticasona para reducir el riesgo de exacerbaciones de esta enfermedad. En un estudio se observó que el indacaterol sería superior al tiotropio para mejorar la mecánica respiratoria, en tanto que la combinación de formoterol o salmeterol con tiotropio se asoció con beneficios mayores sobre los síntomas y la función respiratoria en comparación con la monoterapia. Cuando se agregó indacaterol al tratamiento con tiotropio, el VEF₁ y la capacidad inspiratoria mejoraron considerablemente. El uso de 300 µg de indacaterol y 50 µg de glicopirronio parece superior en el efecto de la broncodilatación en comparación con la monoterapia con el primero solo. El olodaterol es un LABA nuevo que, en combinación con tiotropio, fue eficaz para inducir broncodilatación en comparación con este último solo.

Combinaciones fijas de LAMA y LABA. Resultados

La combinación de fármacos en dosis fijas, en el mismo inhalador, se asoció con el mantenimiento de los beneficios y del perfil de seguridad de los compuestos y mejor adhesión terapéutica del paciente, sin agregar costos al tratamiento. En la Unión Europea, Canadá y Japón se aprobó la combinación de indacaterol y glicopirronio, mientras que en Europa, Canadá y los EE.UU. se aprobó el uso combinado de 62.5 µg de umeclidinio y 25 µg de vilanterol. Al momento del presente estudio (julio de 2015) se estaban diseñando y probando otras formulaciones que incluyen estos fármacos. La combinación de umeclidinio y vilanterol se asoció con mejor función pulmonar en comparación con los fármacos por separado, el tiotropio y el uso conjunto de salmeterol y fluticasona. Se ha probado la eficacia de la administración de 110 µg de indacaterol (75 µg es la dosis mínima eficaz) y 50 µg de glicopirronio, por vía inhalatoria, sobre la broncodilatación y los resultados relacionados con los pacientes en comparación con placebo, los fármacos por separado y otros compuestos activos, con un perfil adecuado de seguridad.

Los resultados más importantes relacionados con los pacientes para evaluar en sujetos con EPOC son la disnea, la calidad de vida relacionada con la salud y las exacerbaciones. El cuestionario del *Medical Research Council* valora la disnea y se ha probado su utilidad en la evaluación de la gravedad del síntoma en estudios epidemiológicos y en el examen inicial del paciente, pero no permite analizar adecuadamente la respuesta a la farmacoterapia. El *Basal Dyspnea Index* y el *Transitional Dyspnea Index* se diseñaron posteriormente y son los métodos más utilizados en la actualidad. El *St George's Respiratory Questionnaire* es una herramienta validada y muy utilizada en ensayos clínicos, pero no en la práctica diaria, para estimar la calidad de vida relacionada con la salud.

Las exacerbaciones se definen por el empeoramiento de los síntomas durante más de 24 a 48 horas, en comparación con la situación estable, que requiere cambios en el tratamiento farmacológico. Las exacerbaciones pueden ser leves, moderadas o graves, si el paciente es capaz de controlarlas, si necesita la asistencia de terceros con antibióticos o corticoides sistémicos o, bien, si requiere de internación hospitalaria, respectivamente. El antecedente de exacerbaciones previas y un valor del VEF₁ < 50% son los mejores predictores de las exacerbaciones futuras.

La combinación de indacaterol y glicopirronio se asoció con mejoría sostenida en el VEF₁, en comparación con placebo, en un estudio de 52 semanas de seguimiento. La proporción de individuos en el grupo de tratamiento activo que informó la ausencia de síntomas diurnos, no tener despertares nocturnos y poder realizar algunos días sus tareas en forma normal fue significativamente mayor en comparación con placebo. La tasa de efectos adversos fue similar entre los grupos, pero la proporción de sujetos que recibió placebo y abandonó el estudio fue mayor en comparación con el grupo tratado con el compuesto activo. La tasa de efectos adversos cardiovasculares fue mayor entre estos últimos.

En otra investigación, la combinación de indacaterol y glicopirronio fue superior a la monoterapia con 150 µg de indacaterol, 50 µg de glicopirronio y 18 µg de tiotropio en cuanto a la mejoría en el VEF₁ y, después de 26 semanas, la combinación también fue superior a placebo, glicopirronio y tiotropio respecto de la disnea. Si bien la mejoría en este parámetro y en la calidad de vida fue inferior a la mínima clínicamente importante, la mejoría clínicamente importante fue mayor en los sujetos tratados con el compuesto en comparación con placebo y con tiotropio.

La mejoría en la disnea y en otros parámetros de la espirometría parece ser significativamente mayor cuando se utiliza indacaterol y glicopirronio en comparación con 50 µg de salmeterol y 500 µg de fluticasona dos veces por día, sin diferencias significativas en cuanto a la calidad de vida. La combinación de indacaterol y glicopirronio sería 15% y 14% mejor en cuanto a la reducción de exacerbaciones en comparación con glicopirronio y tiotropio, respectivamente. Además, el indacaterol junto con glicopirronio parece superior al placebo en cuanto a la mejoría en la capacidad respiratoria durante el ejercicio pero, en la resistencia del ejercicio, el efecto fue similar al tiotropio.

Discusión y conclusiones

Las normas de la práctica clínica recomiendan que en los pacientes con EPOC, sin control adecuado de la enfermedad con broncodilatadores en monoterapia, se utilicen corticoides inhalatorios junto con LABA o, bien, dos broncodilatadores con diferente mecanismo de acción. En pacientes sintomáticos a pesar de la monoterapia con LABA, pero no cuando se usa únicamente LAMA, es posible indicar la combinación de LAMA y LABA. Las formulaciones con indacaterol y glicopirronio se asociaron con mayor velocidad y magnitud de la broncodilatación en comparación con el tiotropio, además de mayor beneficio sobre la disnea y la calidad de vida relacionada con la salud y menor frecuencia de exacerbaciones. Además, la combinación de indacaterol y glicopirronio se relacionó con mejoría en la hiperinsuflación pulmonar dinámica inducida por ejercicio. En general, es bien tolerada y tiene un perfil adecuado de efectos adversos.

Los autores concluyen que la broncodilatación dual con 110 µg de indacaterol y 50 µg de glicopirronio, administrados una vez por día, es segura y eficaz para el tratamiento de los pacientes con enfermedad pulmonar obstructiva crónica con limitación moderada a grave del flujo aéreo, con mejoría en la función pulmonar, la disnea, la calidad de vida relacionada con la salud y la frecuencia de exacerbaciones.

Tabla 1. Comparación de estudios con la combinación de indacaterol y glicopirronio.

Estudio y duración	Grupos	Pacientes (n)	Edad en años (media)	% del VEF ₁ basal PB	Objetivo principal	Objetivo secundario	Información adicional
ENLIGHTEN, 6 meses	Combinación	122	62.5	56.39	Efectos adversos totales 57.8	VEF ₁ (litros) 1.607	Menor número de síntomas diurnos y nocturnos
	Placebo	113	62.9	59.43	56.6 Diferencia de VEF ₁ contra placebo	1418* % de pacientes con > 1 en índice de disnea	- % de pacientes con mayor CVRS
SHINE, 6 meses	Placebo	234	64.4	55.2	-	57.5	56.6
	Combinación	475	64.0	55.7	+0.200	68.1	63.7
	Indacaterol	477	63.6	54.0	+0.130	64.6	63.0
	Glicopirronio	475	64.3	55.1	+ 0.120	63.7	60.5
	Tiotropio	483	63.5	55.1	+0.130 ABC de VEF ₁ (ml) +138	59.2 Índice de disnea +0.76	56.4 CVRS -1.24
ILLUMINATE, 6 meses	Combinación	258	63.2	51.1	- Exacerbaciones moderadas o graves	- Exacerbaciones por paciente por año	- Todas las exacerbaciones
	Salmeterol con fluticasona	264	63.4	50.7	-	0.84	-
SPARK, 64 semanas	Combinación	741	63.1	37.0	0.88 (Q vs. G)*	0.95	0.85 (Q vs. G)*
	Glicopirronio	741	63.1	37.3	0.90 (Q vs. T)	0.88	0.86 (Q vs. T)*
	Tiotropio	742	63.6	37.4	Diferencia en el puntaje del índice de disnea	-	-
BLAZE, 154 días	Tres ensayos clínicos cruzados: combinación contra placebo y contra tiotropio	246	62.8	56.1	Placebo -0.49, QVA +0.88, Tio +0.39	Ausencia de efectos adversos	-
BRIGHT, 105 días	Tres ensayos clínicos cruzados: combinación contra placebo y contra tiotropio	84	62.1	55.9	Tiempo de resistencia Sin diferencia	Mejoría en la capacidad inspiratoria 0.19 vs. placebo 0.15 vs. tiotropio	Ausencia de efectos adversos
					No inferioridad en 4 puntos de CVRS	Índice de disnea: % de pacientes con > una unidad de mejoría	Media de los cuadrados mínimos de VEF ₁ luego de la dosis
QUANTIFY, 26 semanas	Combinación	476	62.6	53.3	< una unidad	49.6%	+21 ml
	Tiotropio más formoterol	458	63.1	53.0	< una unidad	42.4%	-

* p < 0.05.

Abreviaturas: Combinación, 110 µg de indacaterol y 50 µg de glicopirronio; VEF₁: volumen espiratorio forzado en el primer segundo; PB, posbroncodilatación; CVRS, calidad de vida relacionada con la salud; ABC, área bajo la curva.

Acceda a este artículo en siicsalud



Código Respuesta Rápida
(Quick Response Code, QR)

Datos adicionales de los autores, palabras clave, patrocinio, conflictos de interés, especialidades médicas, autoevaluación.
www.siicsalud.com/dato/resic.php/150795

El presente artículo de Trabajos Clave (TC) fue seleccionado de la base de datos SIIC *Data Bases* por la compañía patrocinante de este ejemplar. Los artículos de la colección TC son objetivamente resumidos por el Comité de Redacción Científica de SIIC. Los médicos redactores no emiten opiniones o comentarios sobre los artículos que escriben. Se deslinda a Gador S.A. de toda responsabilidad relacionada con la información contenida en este artículo. Prohibida la reproducción total o parcial por cualquier medio o soporte editorial sin previa autorización expresa de SIIC. Impreso en la República Argentina, mayo de 2016. Colección Trabajos Clave (TC) Registro Nacional de la Propiedad Intelectual en trámite. Hecho el depósito que establece la Ley N° 11723.

XOTERNA® BREEZHALER®. Polvo para inhalación en cápsulas duras. Venta bajo receta. Industria Suiza. COMPOSICION: Polvo para inhalación en cápsulas duras que contienen maleato de indacaterol (en cantidad equivalente a 110 µg de indacaterol) y bromuro de glicopirronio (en cantidad equivalente a 50 µg de glicopirronio). Nota importante: Antes de recetar este medicamento, consulte toda la información relativa a su prescripción. ACCION TERAPEUTICA: Agonista β2 adrenérgico/Anticolinérgico. Código ATC: R03AL04. INDICACIONES: Xoterna® Breezhaler® está indicado para el tratamiento broncodilatador de mantenimiento, para el alivio de los síntomas en pacientes adultos con Enfermedad Pulmonar Obstructiva Crónica (EPOC). POSOLOGIA Y FORMA DE ADMINISTRACION: Adultos: la posología recomendada es la inhalación una vez al día del contenido de una cápsula de 110/50 µg utilizando el inhalador de Xoterna® Breezhaler®. Niños (<18 años): no debe administrarse a los pacientes menores de 18 años. Poblaciones especiales de pacientes: Disfunción renal: Puede administrarse en la dosis recomendada a pacientes con disfunción renal leve o moderada. En los pacientes con disfunción renal grave o con nefropatía terminal que necesitan diálisis solo puede administrarse en la dosis recomendada si los beneficios previstos justifican los posibles riesgos. Disfunción hepática: Puede administrarse en la dosis recomendada a pacientes con disfunción hepática leve o moderada. No se dispone de datos en pacientes con disfunción hepática grave. Pacientes de edad avanzada: Puede administrarse en la dosis recomendada a pacientes mayores de 75 años de edad. Modo de administración: Las cápsulas de Xoterna® Breezhaler® solo deben administrarse por vía inhalatoria oral, usando únicamente el inhalador de Xoterna® Breezhaler®. No deben ingerirse. Xoterna® Breezhaler® debe administrarse todos los días a la misma hora. Si se omite una dosis, es necesario administrarla cuanto antes. Se debe pedir a los pacientes que no tomen más de una dosis al día. Las cápsulas deben conservarse siempre dentro de los blísters para protegerlas de la humedad y solo deben extraerse inmediatamente antes de usarlas. Al prescribir Xoterna® Breezhaler®, se debe enseñar a los pacientes a utilizar correctamente el inhalador. Cuando no se observe una mejoría en la respiración, hay que preguntar al paciente si ha ingerido el medicamento en vez de inhalarlo. CONTRAINDICACIONES: Hipersensibilidad comprobada a indacaterol o glicopirronio, que son los componentes de Xoterna® Breezhaler®, o a cualquiera de los excipientes. ADVERTENCIAS Y PRECAUCIONES: Xoterna® Breezhaler® no debe administrarse con productos que contienen otros agonistas β adrenérgicos de acción prolongada o antagonistas muscarínicos de acción prolongada. Asma: no debe utilizarse en pacientes con asma. Los agonistas β2 adrenérgicos de acción prolongada pueden aumentar el riesgo de que ocurran acontecimientos adversos graves relacionados con el asma, incluso decesos de origen asmático, cuando se utilizan para el tratamiento del asma. No debe utilizarse en episodios agudos: no debe utilizarse como tratamiento de rescate. Hipersensibilidad: Si se manifiestan reacciones de hipersensibilidad, se debe retirar de inmediato Xoterna® Breezhaler® e instituir un tratamiento alternativo. Broncoespasmo paradójico: Al igual que sucede con otras terapias inhalatorias, la administración de este medicamento puede provocar un broncoespasmo paradójico que puede llegar a ser mortal. En caso de broncoespasmo paradójico, se debe retirar de inmediato Xoterna® Breezhaler® e instituir un tratamiento alternativo. Efectos anticolinérgicos vinculados a glicopirronio: debe utilizarse con cautela en pacientes con glaucoma de ángulo estrecho o retención urinaria. Efectos sistémicos de los β agonistas: como todos los agonistas β2 adrenérgicos, debe utilizarse con cautela en los pacientes con trastornos cardiovasculares (coronariopatías, infarto agudo de miocardio, arritmias cardíacas, hipertensión), en los pacientes con trastornos convulsivos o tirotoxicosis y en los pacientes extremadamente sensibles a los agonistas β2 adrenérgicos. Pacientes con disfunción renal grave: en los pacientes con disfunción renal grave o con nefropatía terminal que necesitan diálisis, sólo se debe utilizar si los beneficios previstos justifican los posibles riesgos. Efectos cardiovasculares de los β agonistas: Xoterna® Breezhaler® debe utilizarse con precaución en pacientes con trastornos cardiovasculares (insuficiencia coronaria, infarto agudo de miocardio, arritmias cardíacas, hipertensión). Como otros agonistas β2 adrenérgicos, puede provocar un efecto cardiovascular clínicamente significativo en algunos pacientes, a juzgar por los aumentos del pulso, la tensión arterial o los síntomas y las alteraciones del ECG. Hipopotasemia con los β agonistas: los agonistas β2 adrenérgicos pueden producir una acusada hipopotasemia en ciertos pacientes, la que a su vez puede tener efectos adversos sobre el aparato cardiovascular. En los pacientes con enfermedad pulmonar obstructiva crónica (EPOC) grave, la hipopotasemia puede verse potenciada por la hipoxia y el tratamiento concomitante, lo cual puede aumentar la susceptibilidad a las arritmias cardíacas. Hiperglucemia con los β agonistas: mayor porcentaje de variaciones clínicamente notables de la glucemia (4,1%) en la dosis recomendada que con placebo (2,3%). Xoterna® Breezhaler® no ha sido investigado en pacientes con diabetes mellitus que no estuviera suficientemente controlada. Xoterna® Breezhaler® se debe utilizar con precaución en pacientes con trastornos convulsivos o tirotoxicosis, y en pacientes que responden de forma inusual a los agonistas β2 adrenérgicos. Mujeres en edad fértil: No existen recomendaciones especiales para las mujeres en edad fértil. Embarazo: Solo debe utilizarse si el beneficio esperado para la gestante justifica los posibles riesgos para el feto. Lactancia: Solo debe utilizarse si el beneficio esperado para la madre justifica los posibles riesgos para el lactante. Fecundidad: Los estudios sobre la función reproductora y otros datos obtenidos en animales no pusieron de manifiesto ningún problema de fecundidad real o posible en machos o hembras. Parto: Información relacionada con indacaterol: como otros medicamentos que contienen agonistas β2 adrenérgicos, Xoterna® Breezhaler® puede inhibir el parto debido a un efecto relajante sobre el músculo liso uterino. Interacciones medicamentosas: No se han realizado estudios de interacción farmacológica específicos con Xoterna® Breezhaler®. La información sobre las posibles interacciones se basa en el potencial de interacción de los dos fármacos que lo componen. No debe administrarse junto con bloqueantes β adrenérgicos (incluidos los colirios), a menos que su uso sea absolutamente indispensable. Debe administrarse con cautela a pacientes que reciben tratamiento con inhibidores de la monoaminoxidasa, antidepresivos tricíclicos o fármacos que pueden prolongar el intervalo QT. Los fármacos que prolongan el intervalo QT pueden aumentar el riesgo de arritmia ventricular. La administración concurrente de otros simpaticomiméticos puede potenciar los efectos no deseados de indacaterol. El tratamiento simultáneo con derivados de la metilxantina, esteroides o diuréticos no ahorradores de potasio puede potenciar el posible efecto hipopotasémico de los agonistas β2 adrenérgicos. La inhibición de factores contribuyentes clave de la depuración de indacaterol tales como el citocromo 3A4 (CYP3A4) y la glucoproteína P (P-gp) no afecta la inocuidad de las dosis terapéuticas de indacaterol. No se ha estudiado su administración conjunta con otros medicamentos inhalados que contienen anticolinérgicos y, por consiguiente, no se recomienda. No cabe esperar que se produzcan interacciones farmacológicas de interés clínico cuando el glicopirronio se administra junto con cimetidina u otros inhibidores del transporte de cationes orgánicos. REACCIONES ADVERSAS: Reacciones adversas a Xoterna® Breezhaler®. Poco Frecuentes (≥0,1 a <1%) y potencialmente graves: Glaucoma, Hipersensibilidad, Diabetes Mellitus e hiperglucemia, Cardiopatía isquémica, Fibrilación Auricular. Muy frecuente (≥10%): Infecciones de las vías respiratorias altas. Frecuentes (≥1% a <10%): Rinofaringitis, Infecciones en las vías urinarias, sinusitis, rinitis, mareos, cefaleas, tos, dolor bucofaríngeo, incluida la irritación de garganta, dispepsia, caries dentales, dolor osteomuscular, fiebre (pirexia), dolor torácico. Poco Frecuentes (≥0,1% a <1%): Insomnio, parestesia, taquicardia, palpitaciones, epistaxis, sequedad bucal, prurito o exantema, espasmo muscular, mialgia, obstrucción vesical y retención urinaria, edema periférico, fatiga. Frecuencia desconocida: angioedema. Con Xoterna® Breezhaler® se han descrito asimismo otros acontecimientos graves, como hipersensibilidad y cardiopatía isquémica, que fueron notificados como reacciones adversas al medicamento (0.1% versus 0.0% para placebo y 0.4% versus 0.3% para placebo, respectivamente). En pacientes de edad avanzada solamente: Infecciones en las vías urinarias. Reacciones adversas adicionales a los monofármacos componentes. Frecuencia desconocida y potencialmente graves: Broncoespasmo paradójico. Frecuencia desconocida: gastroenteritis, dolores en las extremidades. PRESENTACION: Envase conteniendo polvo para inhalación en cápsulas duras x 30 y 1 inhalador. GADOR S.A. Darwin 429 - C1414CUI - Buenos Aires - Tel: (011) 4858-9000. Para mayor información, leer el prospecto completo del producto o consultar en www.gador.com.ar. Fecha de última revisión ANMAT: Feb-2014

XOTERNA[®] breezhaler[®]

EPOC^(*)

Indacaterol 110 µg + Glicopirronio 50 µg

nuevo

1^a FORMULACION BRONCODILATADORA DUAL DE DOSIS UNICA DIARIA^(*)



1
VEZ AL DIA

- **Potencia broncodilatadora** para iniciar un nuevo abordaje en el paciente sintomático^(1, 2, 3, 4)
- **Eficacia** durante las **24 horas**⁽⁵⁾
- **Ventajas** significativas vs. **Salmeterol / Fluticasona**^(1, 2, 6, 7) y **Tiotropio abierto**^(3, 4)
- Rápido **inicio de acción** a los **5 minutos**, mejorando la **calidad de vida vs. Tiotropio**^(3, 4)
- Favorable perfil de **tolerabilidad y seguridad a largo plazo**^(1, 8)
- El **dispositivo Breezhaler** permite al paciente **escuchar, sentir y ver** que ha inhalado la dosis correcta⁽¹⁾

Presentación:

Polvo para inhalación en **cápsulas duras x 30** y **1 inhalador**

Puede acceder a la información del producto con este código QR o ingresando en: <http://www.gador.com.ar>



(*)1) Nuevo producto de Gador Línea Respiratoria.

(*)2) EPOC: Enfermedad Pulmonar Obstructiva Crónica.

1. Prospecto Xoterma[®] Breezhaler[®]. FURANMAT. Feb 2014. 2. Vogelmeier CF, Bateman ED, Palfante J, et al. Efficacy and safety of once-daily QVA149 compared with twice-daily salmeterol/fluticasone in patients with chronic obstructive pulmonary disease (ILLUMINATE): a randomised, double-blind, parallel group study. *Lancet Respir Med*. 2013;151-60. 3. Bateman ED, Ferguson GT, Barnes N, et al. Dual bronchodilation with QVA149 versus single bronchodilator therapy: the SHINE study. *Eur Respir J*. Published online May 2013 as doi: 10.1183/09031936.00200212. 4. Wedzicha JA, Decramer M, Ficker JH, et al. Analysis of chronic obstructive pulmonary disease exacerbations with the dual bronchodilator QVA149 compared with glycopyrronium and tiotropium (SPARK): a randomised, double-blind, parallel group study. *Lancet Respir Med*. 2013;1199-209. 5. Dahl R, et al. Efficacy and safety of QVA 149 compared to the concurrent administration of its monocomponents indacaterol and glycopyrronium: the BEACON study. *Int J of COPD* 2013;8:501-508. 6. Zhong N, Wang CZ, Zhou X, et al. Efficacy and safety of once-daily QVA149 compared with twice-daily salmeterol/fluticasone combination (SFC) in patients with COPD: the LANTERN study. *Eur Resp J*. 2014. Accepted abstract P2815. 7. Zhong N, et al. LANTERN: a randomized study of QVA 149 versus salmeterol /fluticasone combination in patients with COPD. *Int J of COPD*. 2015;10:1018-1026. 8. Dahl R, et al. Safety and efficacy of dual bronchodilation with QVA149 in COPD patients: The ENLIGHTEN study. *Respir Med* (2013) 107, 1558-1567.

* En pacientes con un VEF₁ entre el 40% y 80% del valor predictivo y sin historia de exacerbaciones moderadas o severas en el último año.

** Tiotropio abierto 18 µg.

ESTE PRODUCTO SE COMERCIALIZA
BAJO LICENCIA DE:



DISTRIBUIDO POR:
Gador
Al Cuidado de la Vida
<http://www.gador.com.ar>