

Colección
Trabajos Clave

Serie

Enfermedad Pulmonar Obstructiva Crónica

Indacaterol / Glicopirronio

Terapia Broncodilatadora Dual en la Enfermedad Pulmonar Obstructiva Crónica Moderada a Grave

University of Texas Health Science Center, Houston, EE.UU.;
Philipps-Universität Marburg, Marburg, Alemania y otros centros participantes

International Journal of Chronic Obstructive Pulmonary Disease
12:1325-1337, May 2017



Sociedad Iberoamericana
de Información Científica

Terapia Broncodilatadora Dual en la Enfermedad Pulmonar Obstructiva Crónica Moderada a Grave

Resumen objetivo elaborado por
el Comité de Redacción Científica de SIIIC sobre la base del artículo

The Effect of Indacaterol/Glycopyrronium versus Tiotropium or Salmeterol/Fluticasone on the Prevention of Clinically Important Deterioration in COPD

de

Anzueto A, Vogelmeier C, Fogel R y colaboradores

integrantes de

University of Texas Health Science Center, Houston, EE.UU.; Philipps-Universität Marburg, Marburg, Alemania y otros centros participantes

El artículo original fue editado por

International Journal of Chronic Obstructive Pulmonary Disease
12:1325-1337, May 2017

La información en conjunto avala el uso de la broncodilatación dual, por ejemplo con indacaterol/glicopirronio, en las personas con enfermedad pulmonar obstructiva crónica moderada a grave, así como del deterioro clínicamente importante como criterio de valoración para monitorizar la estabilidad y el empeoramiento de la enfermedad.

Introducción

La enfermedad pulmonar obstructiva crónica (EPOC) se caracteriza por una limitación persistente al flujo aéreo, que no es completamente reversible, y su gravedad depende de las exacerbaciones, la disnea de esfuerzo, el empeoramiento de los síntomas y el deterioro de la salud. La broncodilatación dual en dosis fijas con agonistas beta₂ de acción prolongada (por sus siglas en inglés, LABA) y los antagonistas muscarínicos de acción prolongada (por sus siglas en inglés, LAMA) constituye una de las opciones terapéuticas más utilizadas en pacientes con gran carga sintomática, debido a que se probó que son más eficaces que el tratamiento estándar con monoterapia con LAMA o las combinaciones con LABA y corticoides inhalatorios (CI). Las combinaciones de LABA/LAMA con indacaterol/glicopirronio (IND/GLI) demostraron producir una mejoría significativa en la función pulmonar, la disnea, la calidad de vida y las tasas de exacerbación, en comparación con el LAMA tiotropio (TIO) y la combinación del LABA salmeterol y el CI fluticasona (SFC) en personas con EPOC. La mayoría de los ensayos clínicos llevados a cabo para evaluar los efectos de los tratamientos en la EPOC utilizaron criterios de valoración referidos a la mejoría en los parámetros clínicos o espirométricos. El deterioro en la función pulmonar, el estado de salud y la frecuencia de exacerbaciones son predictores del empeoramiento de la EPOC y la mortalidad y todos ellos son criterios de valoración importantes que pueden reflejar el impacto de los tratamientos para evitar la progresión de la enfermedad. De hecho, la evitación de la progresión de la enfermedad es el objetivo principal del tratamiento de la EPOC. Los autores consideran que la utilización de criterios de valoración compuestos que evalúen los efectos de los tratamientos sobre los síntomas y las exacerbaciones de la EPOC, el estado de salud y la calidad de vida, no solo de la función pulmonar, pueden ser más sensibles que los criterios

de valoración individuales. Los autores analizaron los datos de estudios clínicos aleatorizados de gran tamaño del programa IND/GLI (IGNITE) que describió los efectos de esta combinación en comparación con TIO y SFC sobre el riesgo de deterioro clínicamente importante en pacientes con EPOC. El objetivo fue demostrar que los beneficios de la combinación IND/GLI fueron notorios, en relación con la prevención del deterioro de la enfermedad.

Materiales y métodos

Para el análisis se utilizaron los datos de 3 estudios grandes, multicéntricos, aleatorizados y en fase III que fueron parte del programa IGNITE. La duración de cada investigación fue de 26 semanas. Participaron pacientes con EPOC moderada a grave. El ensayo SHINE comparó la eficacia y la seguridad de la terapia broncodilatadora dual IND/GLI con la monoterapia con LAMA o LABA, mientras que los estudios ILLUMINATE y LANTERN compararon la combinación IND/GLI con la combinación LABA/CI (SFC). En el ensayo SHINE, los pacientes se aleatorizaron en una relación (2:2:2:1) para recibir IND/GLI 110/50 µg/día, IND 150 µg/día, GLI 50 µg/día, TIO 18 µg/día, o placebo. Tanto en los estudios LANTERN como ILLUMINATE, los pacientes se aleatorizaron en una relación 1:1 a IND/GLI 110/50 µg/día o SFC 50/500 µg dos veces por día. Dado que las poblaciones de los últimos 2 ensayos fueron similares y el comparador fue el mismo, se combinaron los datos de estas últimas investigaciones con el fin de mejorar el poder estadístico del análisis.

En el estudio SHINE, los participantes tuvieron más de 40 años y diagnóstico de EPOC moderado a grave según los criterios de las normas *Global Initiative for Chronic Obstructive Lung Disease*, un volumen espiratorio forzado en el primer segundo (VEF₁) luego del broncodilatador de un 30% o más, pero menor del 80% del valor predicho y un índice VEF₁/capacidad

vital forzada (CVF) luego del broncodilatador inferior a 0.7. En los ensayos LANTERN/ILLUMINATE, los participantes tuvieron 40 años o más y fueron fumadores al momento del estudio o exfumadores con antecedentes de haber fumado por lo menos 10 paquetes por año, con un VEF₁ luego del broncodilatador entre el 40% y 80% del valor predicho o un 30% a 80% del predicho (LANTERN) y un índice VEF₁/CVF luego del broncodilatador inferior a 0.7. Los criterios de exclusión en el ensayo SHINE fueron: las exacerbaciones de la EPOC que requirieron tratamiento con antibióticos, corticoides sistémicos (por vía oral o intravenosa) o la internación dentro de las 6 semanas antes de la pesquisa o durante esta o una infección respiratoria dentro de las 4 semanas de la pesquisa. En las otras 2 investigaciones fueron excluidos los pacientes con cualquier exacerbación (ILLUMINATE) o con 2 o más exacerbaciones (LANTERN) que requirieron tratamiento con antibióticos o corticoides por vía oral o internación en el año previo a la pesquisa o durante el período de preinclusión.

El riesgo de un primer deterioro clínicamente importante o sostenido se evaluó según dos definiciones que se basaron en la inversa de las diferencias mínimas clínicamente importantes (DMCI) para la mejoría de cada una de las variables del criterio de valoración combinado. La definición 1 (D1) de deterioro clínicamente importante comprendió una disminución de 100 ml o más en el VEF₁, un incremento en 4 unidades o más en el puntaje del *St George's Respiratory Questionnaire* (SGRQ) y una exacerbación moderada a grave de la EPOC ocurrida luego de la primera dosis del medicamento en estudio. En la definición 2 (D2), en lugar del VEF₁ se utilizó el índice de transición de disnea (incremento en una unidad o más con respecto al valor basal), mientras se mantuvieron los criterios de la D1 referidos al SGRQ y las exacerbaciones. El deterioro se consideró sostenido si se constataba en 2 visitas consecutivas con al menos 4 semanas de diferencia o en el 50% o más de los controles. Se documentó el tiempo hasta el deterioro clínicamente importante.

Las comparaciones estadísticas de la combinación IND/GLI contra TIO (estudio SHINE) y de IND/GLI contra SFC (LANTERN/ILLUMINATE) se realizaron para el deterioro clínicamente importante y sostenido con la utilización de D1 y D2. Se utilizaron las curvas de Kaplan-Meier para determinar el tiempo hasta el deterioro clínicamente importante y el deterioro clínicamente importante sostenido, mientras que los *hazard ratios* (HR), con los intervalos de confianza del 95% (IC) y los valores de p se analizaron con el modelo de riesgo proporcional de Cox. Se realizaron análisis de subgrupos. Los subgrupos se basaron en el sexo, la edad (< 65 años contra 65 años o más), gravedad basal de la EPOC (moderada, grave o muy grave), tabaquismo (exfumadores frente a fumadores al momento del estudio) y recuento basal de eosinófilos (< 300 células/ μ l contra 300 células/ μ l o más).

Resultados

Las poblaciones analizadas comprendieron 954 pacientes del estudio SHINE y 1263 de los ensayos LANTERN/ILLUMINATE. En ambas poblaciones las características demográficas y basa-

les fueron similares. En el estudio SHINE, la mayoría de los pacientes tuvo EPOC moderada, mientras que en las investigaciones LANTERN/ILLUMINATE la mayoría de los participantes fue de sexo masculino, exfumadores, sin exacerbaciones en los últimos 12 meses.

De los datos del ensayo SHINE se desprende que la incidencia de un primer deterioro clínicamente importante fue comparativamente inferior en el grupo de IND/GLI con respecto al grupo de TIO (47% contra 59%, respectivamente). Con la utilización de la D1 se observó que el empleo de IND/GLI redujo significativamente el riesgo, tanto de un primer deterioro clínicamente importante como de uno sostenido, en comparación con TIO (HR: 0.72, IC 95%: 0.61 a 0.86, p = 0.0003, y HR: 0.73, IC 95%: 0.61 a 0.89, p = 0.0013, respectivamente). La combinación de IND/GLI, con respecto al tratamiento con TIO, demoró el tiempo hasta el primer deterioro clínicamente importante en 68 días (mediana hasta el primer deterioro clínico: 117 y 185 días, respectivamente). Cuando se utilizó la D2, la incidencia de un primer deterioro clínicamente importante también fue comparativamente inferior en el grupo de IND/GLI en comparación con el grupo de TIO (33% contra 39%). Con la D2, la combinación de IND/GLI redujo significativamente el riesgo de un primer deterioro clínicamente importante en comparación con TIO (HR: 0.80, IC 95%: 0.64 a 0.99, p = 0.0359), pero no con el deterioro clínicamente importante sostenido (HR: 0.85, IC 95%: 0.66 a 1.10], p = 0.2208). No se estimaron los tiempos hasta el primer deterioro clínicamente importante para los grupos terapéuticos.

En los estudios LANTERN/ILLUMINATE, el porcentaje de pacientes que experimentó un primer deterioro clínicamente importante fue inferior en el grupo de IND/GLI, en comparación con el grupo de SFC (38% contra 50%, respectivamente). Cuando se utilizó la D1, la combinación de IND/GLI redujo significativamente el riesgo, tanto de un primer episodio de deterioro clínicamente importante como de uno sostenido, en comparación con SFC (HR: 0.67, IC 95%: 0.57 a 0.80 y HR: 0.63, IC 95%: 0.52 a 0.77, p < 0.0001 para ambos). Cuando se utilizó la D2, la incidencia de un primer episodio de deterioro clínicamente importante también fue comparativamente inferior en el grupo de IND/GLI con respecto al grupo de SFC, tanto para el primer deterioro clínicamente importante (32% contra 40%) como para el sostenido (23% contra 30%). Con esta definición, la combinación de IND/GLI también redujo significativamente el riesgo del primer deterioro clínicamente importante, así como del sostenido en comparación con SFC (HR: 0.73, IC 95%: 0.61 a 0.88, p = 0.0010 y HR: 0.72, IC 95%: 0.58 a 0.90, p = 0.0036, respectivamente).

No se estimó la mediana del tiempo hasta el primer episodio de deterioro clínicamente importante para los grupos terapéuticos. Los análisis de subgrupos fueron congruentes con los resultados globales. En el ensayo SHINE, el riesgo tanto para un primer episodio de deterioro clínicamente importante como sostenido fue inferior con la combinación de IND/GLI, en comparación con TIO en todos los subgrupos, excepto para las mujeres cuando se utilizó la D1.

En los ensayos LANTERN/ILLUMINATE, con cualquier definición utilizada, la combinación de IND/GLI redujo el ries-

go tanto de un primer episodio de deterioro clínicamente importante como sostenido en todos los subgrupos, excepto en aquellos con un alto recuento de eosinófilos a nivel basal, aunque hubo una gran variabilidad en los datos.

Discusión

Comentan los autores que los resultados de su investigación demostraron que en los pacientes con EPOC moderada a grave, la terapia broncodilatadora dual con IND/GLI disminuyó significativamente el riesgo de un primer episodio de deterioro clínicamente importante, en comparación con la monoterapia con LAMA (TIO) como con la combinación de un LABA con un CI (SFC). Este efecto se constató con ambas definiciones de deterioro clínicamente importante. Cuando se utilizó la D2, también se observó una reducción en el deterioro clínicamente importante sostenido con la combinación IND/GLI con respecto a ambos comparadores, mientras que cuando se utilizó la D2, la ventaja de la combinación se mantuvo con respecto a SFC, pero no para TIO. Los análisis de subgrupos confirmaron los hallazgos globales, excepto por la leve discrepancia en cuanto el sexo en la comparación con TIO y la relativamente alta variabilidad en los datos en los subgrupos de pacientes con un mayor recuento de eosinófilos a nivel basal.

Los autores señalan que la EPOC es un trastorno usualmente progresivo, algunos pacientes no responden al tratamiento y en estos casos es importante la evaluación de terapias que eviten el empeoramiento de esta afección o logren mantener la estabilidad. La utilización del criterio de valoración combinado de deterioro clínicamente importante permite comparar diferentes tratamientos activos, dado que mide el deterioro relativo de la enfermedad luego de una intervención y tiene utilidad en los ensayos clínicos para monitorizar el empeoramiento de la enfermedad. Además, a diferencia de los criterios de mejoría que se emplean en la mayoría de los estudios, la utilización de un criterio de valoración como el deterioro clínicamente importante, que mide el empeoramiento de la enfermedad, facilitaría la identificación de los tratamientos que eviten el empeoramiento de la afección o logren mantener la estabilidad. La validación del deterioro clínicamente importante como criterio de valoración se realizó en un análisis *post hoc* publicado en 2016 de 2 estudios de 3 años de duración (TORCH y ECLIPSE) en los cuales la función pulmonar, el estado de salud, el riesgo de exacerbación y la mortalidad fueron significativamente peores en los pacientes que presentaron un deterioro clínicamente importante temprano (en los 6 a 12 meses de seguimiento). Los datos de este análisis y de otros realizados, así como de otras áreas terapéuticas, indicaron que la utilización de un índice combinado puede ser más sensible para detectar los

beneficios terapéuticos que el empleo de un único parámetro como el VEF₁. En este estudio se incluyeron dos definiciones de deterioro clínicamente importante para aportar sensibilidad y validación a este parámetro como criterio de valoración.

Entre las limitaciones de la investigación se señalan la duración relativamente corta (26 semanas), que no fue diseñada para evaluar el deterioro del tratamiento; la frecuencia de exacerbaciones de los participantes de los ensayos incluidos fue relativamente baja, por lo cual los datos podrían no ser aplicables a los pacientes con un alto riesgo de exacerbación. Además, no hay una definición universalmente aceptada de deterioro clínicamente importante y los umbrales utilizados para definir deterioro clínicamente importante se basaron en la inversa de las DMCI de los componentes de los criterios de valoración. Se desconoce si estos umbrales son válidos y es necesaria la realización de ensayos prospectivos más grandes.

Conclusión

Los datos obtenidos avalan el uso del deterioro clínicamente importante como criterio de valoración para monitorizar la estabilidad de la enfermedad y el empeoramiento en pacientes con EPOC moderada a grave. La prevención del deterioro de esta afección conlleva un beneficio clínico y es una medida que puede diferenciar entre los tratamientos, y tiene, por ende, aplicación en la práctica clínica. El uso del deterioro clínicamente importante como criterio de valoración demostró que la terapia broncodilatadora dual con IND/GLI ofrece beneficios significativos con respecto a la monoterapia con LAMA o la combinación de LABA/CI, en cuanto a la incidencia de deterioro clínicamente importante y el tiempo para su aparición, con datos de eficacia sostenida en las personas con EPOC moderada a grave. La información en conjunto avala el uso de la broncodilatación dual en los pacientes con EPOC moderada a grave.

Copyright © Sociedad Iberoamericana de Información Científica (SIIC), 2018
www.siicsalud.com

Acceda a este artículo en siicsalud	
	<p>Código Respuesta Rápida (Quick Response Code, QR)</p>
	<p>Datos adicionales de los autores, palabras clave, patrocinio, conflictos de interés, especialidades médicas, autoevaluación. www.siicsalud.com/dato/resiic.php/156840</p>

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, enero de 2018. 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. Composición: 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. Acción terapéutica: Agente agonista β₂ adrenérgico en combinación con anticolinérgicos. Código ATC: R03AL04. Indicaciones: XOTERNA® BREEZHALER® está indicado como tratamiento broncodilatador de mantenimiento, para el alivio de los síntomas en pacientes adultos con enfermedad pulmonar obstructiva crónica (EPOC). Posología y administración: Adultos: la dosis recomendada es la inhalación diaria del contenido de una cápsula de 110/50 µg usando el inhalador de XOTERNA® BREEZHALER®. Pacientes pediátricos (<18 años): no se debe usar en pacientes menores de 18 años. Poblaciones especiales: Disfunción renal: puede administrarse en la dosis recomendada a pacientes con disfunción renal leve o moderada. En los pacientes con disfunción renal severa o con nefropatía terminal que necesitan diálisis solamente 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 severa. Pacientes geriátricos: puede administrarse en la dosis recomendada a los pacientes mayores de 75 años de edad. Modo de administración: Las cápsulas de XOTERNA® BREEZHALER® deben administrarse por vía inhalatoria oral, usando únicamente el inhalador de XOTERNA® BREEZHALER®. Las cápsulas no deben ingerirse. XOTERNA® BREEZHALER® debe administrarse todos los días a la misma hora. Si se olvida una dosis, debe administrarse cuanto antes. Se debe pedir a los pacientes que no se administren más de una dosis al día. Las cápsulas deben conservarse siempre dentro de los blísteres para protegerlas de la humedad y deben retirarse solo inmediatamente antes de utilizarlas. Se debe enseñar a los pacientes la forma de administrar correctamente el producto. Si los pacientes no sienten una mejoría en la respiración, hay que preguntarles si han ingerido el medicamento en lugar de inhalarlo. Contraindicaciones: Hipersensibilidad comprobada al indacaterol o al glicopirronio, que son componentes de XOTERNA® BREEZHALER®, o a cualquiera de los excipientes. Advertencias y precauciones: XOTERNA® BREEZHALER® no debe administrarse simultáneamente con productos que contienen otros agonistas adrenérgicos β de acción prolongada o antagonistas muscarínicos de acción prolongada. Asma: no debe utilizarse en pacientes con asma; los agonistas adrenérgicos β₂ de acción prolongada pueden aumentar el riesgo de que ocurran eventos adversos graves relacionados con el asma, incluso decesos de origen asmático, cuando se utilizan para el tratamiento del asma. No apto contra episodios agudos: no debe utilizarse como tratamiento de rescate. Hipersensibilidad: En caso de reacciones de hipersensibilidad, se debe retirar de inmediato XOTERNA® BREEZHALER® e instaurar un tratamiento alternativo. Broncoespasmo paradójico: al igual que sucede con otras terapias inhalatorias, la administración puede provocar un broncoespasmo paradójico que puede ser potencialmente mortal. En caso de broncoespasmo paradójico, se debe retirar de inmediato XOTERNA® BREEZHALER® e instaurar un tratamiento alternativo. Efectos anticolinérgicos vinculados al glicopirronio: debe utilizarse con cautela en pacientes con glaucoma de ángulo estrecho o retención urinaria. Efectos sistémicos de los agonistas β: como ocurre con otros agonistas adrenérgicos β₂, debe utilizarse con cautela en pacientes con trastornos cardiovasculares (arteriopatía coronaria, infarto agudo de miocardio, arritmias cardíacas e hipertensión arterial), con trastornos convulsivos o tirotoxicosis, o excesivamente sensibles a los agonistas adrenérgicos β₂. Pacientes con disfunción renal severa: en los pacientes con disfunción renal severa o con nefropatía terminal que necesitan diálisis, solamente puede administrarse en la dosis recomendada si los beneficios previstos justifican los posibles riesgos. Efectos cardiovasculares de los agonistas β: al igual que otros agonistas adrenérgicos β₂, puede tener en algunos pacientes efectos cardiovasculares clínicamente significativos, objetivables por el aumento de la frecuencia del pulso, la tensión arterial o los síntomas. Hipopotasemia con los agonistas β: los agonistas adrenérgicos β₂ pueden producir una acusada hipopotasemia en ciertos pacientes, la que a su vez puede tener efectos adversos sobre el aparato cardiovascular. En pacientes con EPOC severa, la hipoxia y el tratamiento concomitante pueden intensificar la hipopotasemia, lo que puede aumentar la propensión a las arritmias cardíacas. Hiperglucemia con los agonistas β: en estudios clínicos prolongados ([ENLIGHTEN] y [RADIATE]), más pacientes del grupo de XOTERNA® BREEZHALER® (4,9%) que del grupo del placebo (2,7%) experimentaron variaciones clínicamente notables de la glucemia. XOTERNA® BREEZHALER® no ha sido investigado en pacientes con diabetes mellitus que no estuviera adecuadamente compensada. Mujeres con posibilidad de quedarse embarazadas: No existen recomendaciones especiales para las mujeres con posibilidad de quedarse embarazadas. Embarazo: solo se utilizará durante el embarazo si el beneficio previsto para la madre justifica el posible riesgo 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 función reproductiva y otros datos obtenidos en animales no pusieron de manifiesto ningún problema real o potencial de fecundidad ni en machos ni en hembras. Parto: Información relacionada con el indacaterol: como otros medicamentos que contienen agonistas adrenérgicos β₂, XOTERNA® BREEZHALER® puede inhibir el parto debido a un efecto relajante sobre el músculo liso uterino. Interacciones: 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 cada uno de sus componentes administrados en monoterapia. No se debe administrar junto con betabloqueantes (incluidos los colirios) a menos que su uso esté claramente justificado. Debe administrarse con precaución en pacientes que estén recibiendo inhibidores de la monoaminoxidasa, antidepressivos tricíclicos o cualquier otro medicamento que prolongue el intervalo QT. Los medicamentos que prolongan el intervalo QT pueden elevar el riesgo de arritmia ventricular. La administración concurrente de otros simpaticomiméticos puede potenciar los efectos adversos. El tratamiento simultáneo con derivados de la metilxantina, corticoesteroides o diuréticos no ahorradores de potasio puede potenciar el posible efecto hipopotasémico de los agonistas adrenérgicos β₂. La inhibición de los principales responsables de la depuración del indacaterol, es decir, el CYP3A4 y la glucoproteína P (P-gp), no afecta a la inocuidad de las dosis terapéuticas. No se ha estudiado la 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 se administra el glicopirronio junto con cimetidina u otros inhibidores del transporte de cationes orgánicos. Reacciones adversas: Frecuentes (≥1% a <10%) y potencialmente graves: hiperglucemia y diabetes mellitus, hipersensibilidad. Infrecuentes (≥0,1% a <1%) y potencialmente graves: Glaucoma, cardiopatía isquémica, fibrilación auricular, broncoespasmo paradójico. Muy frecuentes (≥10%): infecciones de las vías respiratorias altas. Frecuentes (≥1% a <10%): rinoфарingitis, infecciones en las vías urinarias, sinusitis, rinitis, mareos, cefalea, tos, dolor bucofaríngeo (como irritación de garganta), dispepsia, caries dentales, fiebre, dolor torácico, obstrucción vesical (incluida retención urinaria). Infrecuentes (≥0,1% a <1%): Dolor osteomuscular, insomnio, taquicardia, palpitaciones, epistaxis, sequedad bucal, prurito o exantema, espasmo muscular, mialgia, edema periférico, fatiga, gastroenteritis, dolor en las extremidades. Raras (≥0,01% a <0,1%): parestesia. De frecuencia desconocida: angioedema, disfonía. Ante la presencia de eventos adversos agradeceremos comunicarse telefónicamente al 0800-220-2273 (CARE) o por mail a farmacovigilancia@gador.com. Presentación: Envase conteniendo 30 cápsulas de Xoterna® Breezhaler® y un inhalador. Novartis Argentina S.A. Ramallo 1851 - C1429DUC - Buenos Aires, Argentina. Distribuido y comercializado por: Gador S.A., Darwin 429, C1414CUI-CABA, Argentina. 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 en Noviembre del 2016.



XOTERNA[®] breezhaler[®]

Indacaterol 110 µg + Glicopirronio 50 µg

EPOC*

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



- **Potencia broncodilatadora** para iniciar un nuevo abordaje en el paciente sintomático⁽¹⁻⁴⁾
- **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**



Siguiendo pautas internacionales, XOTERNA[®] BREEZHALER[®] se encuentra adherido al Plan de Gestión de Riesgos (PGR) aprobado por la ANMAT. PGR: es un programa estratégico de seguridad para minimizar los riesgos potenciales conocidos de un producto, preservando sus beneficios terapéuticos. Ante cualquier consulta contactar al Departamento de Farmacovigilancia Gador: farmacovigilancia@gador.com ó al (011) 48589000 - interno 229 - 0800-220-2273 (CARE)

Para más información sobre XOTERNA[®] visite www.gador.com.ar

* EPOC: Enfermedad Pulmonar Obstructiva Crónica.

** 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 18µg.

1. Prospecto Xoterma[®] Breezhaler[®] FUR ANMAT Nov 2016. 2. Vogelmeier CF 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; 1 (1):51-60. 3. Bateman ED et al; Dual bronchodilation with QVA149 versus single bronchodilator therapy: the SHINE study; Eur Respir J 2013; 42 (6):1484-1494. 4. Wedzicha JA 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; 1 (3):199-209. 5. Dahl R et al; Efficacy and safety of QVA149 compared to the concurrent administration of its monocomponents indacaterol and glycopyrronium: the BEACON study; Int J Chron Obstruct Pulmon Dis 2013; 8:501-508. 6. Zhong N et al; Late-breaking abstract: Efficacy and safety of once-daily QVA149 compared with twice-daily salmeterol/fluticasone combination (SFC) in patients with COPD: The LANTERN study; Eur Respir J 2014; 44 (Suppl 58):P2815. 7. Zhong N et al; LANTERN: a randomized study of QVA149 versus salmeterol/fluticasone combination in patients with COPD; Int J Chron Obstruct Pulmon Dis 2015; 10:1015-1026. 8. Dahl R et al; Safety and efficacy of dual bronchodilation with QVA149 in COPD patients: the ENLIGHTEN study; Respir Med 2013; 107 (10):1558-1567

Material de uso exclusivo del profesional médico y/o farmacéutico. Prohibida su exhibición, entrega a pacientes, consumidores y/o al público en general.

ESTE PRODUCTO SE COMERCIALIZA
BAJO LICENCIA DE:

DISTRIBUIDO POR:

 **NOVARTIS**



 **Gador
Linea
Respiratoria**

 **Gador**
Al Cuidado de la Vida

<http://www.gador.com.ar>