

Colección

**Trabajos Clave**

Serie

# Enfermedad Pulmonar Obstructiva Crónica (III)

## Indacaterol / Glicopirronio

**Eficacia del Tratamiento con QVA149 en los Pacientes  
con Enfermedad Pulmonar Obstructiva Crónica**

Guangzhou Medical University, Guangdong, China

International Journal of Chronic Obstructive  
Pulmonary Disease

Jun 2015



Sociedad Iberoamericana  
de Información Científica

# Estudio LANTERN: Una Investigación Aleatorizada de QVA149 Respecto de la Combinación de Salmeterol/Fluticasona en Pacientes con Enfermedad Pulmonar Obstructiva Crónica

Resumen objetivo elaborado  
por el Comité de Redacción Científica de SIIC sobre la base del artículo  
**LANTERN: A Randomized Study of QVA149 versus Salmeterol/Fluticasone  
Combination in Patients with COPD**

de  
**Zhong N, Wang C, Banerji D**

integrantes de  
Guangzhou Medical University, Guangdong; Xin Qiao Hospital, Chongqing, China;  
Novartis Pharmaceuticals Corporation, East Hanover, EE.UU.

El artículo original, compuesto por 8 páginas, fue editado por  
**International Journal of Chronic Obstructive Pulmonary Disease**  
Jun 2015

**En las personas con enfermedad pulmonar obstructiva crónica (estadios GOLD B y D) con una o ninguna exacerbación aguda en el año previo, el tratamiento combinado con indacaterol y glicopirronio representa una excelente alternativa a la terapia con salmeterol más propionato de fluticasona.**

## Introducción

La obstrucción crónica al flujo de aire, parcialmente reversible, es el hallazgo característico de la enfermedad pulmonar obstructiva crónica (EPOC). La obstrucción bronquial habitualmente es progresiva y se asocia con una respuesta inflamatoria pulmonar anormal a partículas nocivas o gases. La EPOC y las exacerbaciones agudas (EA) de la enfermedad generan costos sustanciales para los sistemas de salud y son una causa importante de morbilidad y mortalidad.

Según las recomendaciones de la *Global Initiative for Chronic Obstructive Lung Disease* (GOLD), el tratamiento de los enfermos con EPOC consiste en el uso de uno o más agentes broncodilatadores, en función de la gravedad de la obstrucción al flujo de aire, los antecedentes de EA y los síntomas. El tratamiento por vía inhalatoria tiene por objetivos aliviar la disnea y mejorar la calidad de vida, evitar la progresión de la enfermedad y las EA y reducir la mortalidad. La terapia por vía inhalatoria incluye los agonistas beta<sub>2</sub> adrenérgicos de acción corta, los agonistas beta<sub>2</sub> 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). Los corticoides inhalatorios (CI), en combinación con LABA, están indicados en subgrupos particulares de pacientes, por ejemplo en aquellos que tienen un riesgo alto de presentar EA.

Sin embargo, y a pesar de las recomendaciones mencionadas, los CI y las combinaciones con dosis fijas de CI y otros agentes se utilizan con frecuencia en los pacientes con EPOC de menor gravedad. Los LABA y los LAMA regulan vías complementarias, involucradas en la broncodilatación; diversos estudios demostraron que el uso simultáneo de estos dos tipos de fármacos se asocia con mejoras más importantes de los síntomas, la obstrucción bronquial y la calidad de vida, en comparación con el uso de cada uno de estos agentes por separado.

El QVA149 es un preparado que combina dosis fijas de dos broncodilatadores de acción prolongada, el indacaterol (QAB149, un LABA) y el glicopirronio (NVA237, un LAMA) para ser usado una vez por día, como terapia de mantenimiento en pacientes con EPOC. En el estudio ILLUMINATE, el QVA149 fue

superior en eficacia (broncodilatación) a la terapia combinada con LABA más CI (salmeterol más propionato de fluticasona [SPF]) en los enfermos con EPOC moderada a grave, sin antecedentes de EA en el año previo. En un análisis *post hoc* de ese estudio, el tratamiento con QVA149 fue comparable al SPF en términos de la frecuencia y el tiempo hasta la primera EA, en los enfermos sin EA en el año anterior al estudio.

El objetivo del presente estudio (LANTERN) fue analizar la eficacia y la seguridad del QVA149, respecto del SPF, en pacientes predominantemente chinos con EPOC moderada a grave y con antecedentes de una o ninguna EA en el año previo.

## Pacientes y métodos

El estudio LANTERN fue una investigación, aleatorizada, a doble ciego, con doble simulación y de grupos paralelos que se llevó a cabo entre 2012 y 2014 durante 26 semanas. En un período inicial de 14 días se evaluaron las características de los enfermos, y aquellos que reunieron los criterios de inclusión fueron aleatoriamente asignados al tratamiento con QVA149 en dosis de 110/50 µg (indacaterol/glicopirronio, respectivamente) una vez por día o al tratamiento con SPF en dosis de 50/500 µg dos veces por día (salmeterol, propionato de fluticasona, respectivamente), junto a los correspondientes placebos.

Participaron hombres y mujeres de 40 años o más con EPOC moderada a grave (estadios II y III según los criterios GOLD de 2010). Todos los enfermos presentaban, al momento del estudio, dos o más puntos en el *Medical Research Council* modificado (mMRC, por su sigla en inglés). Se excluyeron los pacientes con más de una EA que requirieron el uso de antibióticos o corticoides por vía oral o la internación en el año previo al reclutamiento o durante la fase previa a éste.

Se realizaron espirometrías al inicio y en las semanas 6, 12, 18 y 26; en un subgrupo de pacientes, el estudio funcional respiratorio se efectuó con mayor frecuencia. El objetivo principal de valoración fue demostrar la ausencia de inferioridad del QVA149, respecto del SPF, en el volumen espiratorio forzado en el primer segundo (VEF<sub>1</sub>) mínimo, en la semana 26. El límite para la no inferioridad se definió en 60 ml, sobre la base de los

resultados de estudios previos. En caso de cumplirse el criterio principal de valoración se determinó la posible superioridad del QVA149, respecto del SPF, mediante un procedimiento jerárquico especificado de antemano.

El principal criterio secundario de valoración fue la superioridad del QVA149, respecto del SPF, en relación con el área bajo la curva (ABC) estandarizada entre las 0 y 4 horas posteriores a la dosis ( $ABC_{0-4 \text{ horas}}$ ) para el  $VEF_1$ , luego de 26 semanas de terapia. El  $VEF_1$  máximo, la capacidad vital forzada (CVF), los valores en el *Transitional Dyspnea Index* (TDI) *focal score* y en el *St. George's Respiratory Questionnaire* (SGRQ) en las semanas 12 y 26 fueron otros criterios secundarios de valoración. Los pacientes completaron planillas electrónicas para el registro de los síntomas, las EA y la utilización de medicación de rescate. La calidad de vida se determinó con el *COPD Assessment Test* (CAT).

Para el análisis del criterio principal de valoración, el límite de no inferioridad se estableció en 60 ml, sobre la base de la diferencia entre el tratamiento con SPF y placebo, de 160 ml, con intervalo de confianza del 95% (IC 95%) de 120 a 200 ml, detectada en una revisión Cochrane. Los autores determinaron como valor límite razonable para establecer la no inferioridad la mitad del límite inferior del IC 95%, es decir 60 ml.

En la población considerada para el análisis global (*full analysis set* [FAS]) se incluyeron todos los enfermos que recibieron al menos una dosis de medicación, en tanto que la población por protocolo (PP) reunió a los pacientes de la FAS que no presentaron ninguna violación al protocolo.

Para el análisis del criterio principal de valoración, es decir el  $VEF_1$  mínimo promedio en la semana 26, los datos se evaluaron con modelos mixtos, con ajuste según diversos factores, como el hábito de fumar, los antecedentes de EA de la EPOC, el uso basal de CI, el  $VEF_1$  basal y la reversibilidad del  $VEF_1$ , entre otros. La superioridad del QVA149, respecto del SPF, se analizó en la FAS, en caso de cumplirse el criterio principal de valoración. Mediante modelos binomiales negativos y proporcionales de Cox y curvas de Kaplan-Meier se analizaron los índices de EA y el intervalo hasta la primera EA.

## Resultados

De los 744 participantes iniciales, completaron el estudio 676 enfermos (90.9%), de los que 343 pacientes fueron asignados al tratamiento con QVA149 y 333 sujetos tratados con SPF. Un porcentaje similar de pacientes de cada grupo completaron el tratamiento (92.2% y 89.5%, respectivamente); los efectos adversos fueron la causa que motivó, con mayor frecuencia, la interrupción prematura del protocolo en los dos grupos (3% y 4.8%, en el mismo orden).

El 91.7% de los enfermos del grupo de QVA149 y el 89.7% de los pacientes asignados a SPF eran de sexo masculino; el 80% de los sujetos de ambos grupos era de origen chino. La mayoría de los enfermos de los dos grupos (98.6%) presentaban EPOC moderada o grave, según las normas GOLD de 2010. Sólo el 16.4% de los enfermos tratados con QVA149 y el 25.2% de los pacientes asignados a SPF tenían antecedentes de una EA en el año previo al estudio. El  $VEF_1$  promedio, luego del uso de broncodilatadores, fue de alrededor del 52% del valor esperado en los dos grupos. Al considerar los puntajes del mMRC y la función pulmonar según las pautas GOLD de 2014, el 53% de los pacientes tenían EPOC en estadio GOLD B y el 47%, EPOC en estadio GOLD D. Antes de la participación en la investigación, aproximadamente el 74% de los enfermos utili-

zaban medicaciones para la EPOC; el uso de CI fue semejante en los dos grupos.

En la semana 26, el tratamiento con QVA149 no fue inferior a la terapia con SPF, en términos de  $VEF_1$  mínimo (diferencia del tratamiento  $[\Delta] = 72$  ml; IC 95%: 40 a 104), en la PP. El QVA149 fue significativamente superior al SPF en términos del  $VEF_1$  mínimo ( $\Delta = 75$  ml; IC 95%: 44 a 107;  $p < 0.001$ ) en la FAS. Las mejoras del  $VEF_1$  mínimo, a favor del QVA149, también se observaron en el día 1 ( $\Delta = 43$  ml;  $p < 0.001$ ) y alcanzaron el estado de meseta en la semana 12 ( $\Delta = 78$  ml;  $p < 0.001$ ).

El tratamiento con QVA149 se asoció con mejoras estadísticamente significativas del  $ABC_{0-4 \text{ horas}}$  para el  $VEF_1$  en el día 1 y en la semana 26, respecto del SPF ( $\Delta = 65$  ml y  $\Delta = 122$  ml, respectivamente;  $p < 0.001$  en los dos casos). El  $VEF_1$  máximo fue sustancialmente más alto en el día 1 y en la semana 26 en los enfermos tratados con QVA149, respecto de los sujetos asignados a SPF ( $p < 0.001$  en todos los casos). La CVF mínima fue considerablemente más alta en el primer grupo ( $p < 0.001$ ). También se registraron mejoras estadísticamente significativas en la CVF máxima (en las primeras 4 horas) en el grupo de QVA149, respecto de la terapia con SPF, en el día 1 y en la semana 26 ( $p < 0.001$  en todos los casos).

Un mayor porcentaje de enfermos asignados a QVA149 lograron mejoras de 100 ml o más (QVA149, 60.6%; SPF, 44.2%) o de 200 ml o más (QVA149, 43.7%; SPF, 24.7%) en el  $VEF_1$  mínimo, en la semana 26, respecto de los valores basales, en comparación con los pacientes que recibieron SPF. La superioridad del QVA149, en términos del  $VEF_1$  mínimo en la semana 26, se confirmó en los distintos subgrupos de enfermos, según el hábito de fumar, la utilización basal de CI, la gravedad de la EPOC, la edad y el antecedente de EA.

Los enfermos tratados con QVA149 y SPF presentaron mejoras en el TDI en las semanas 12 y 26, respecto de los registros de inicio; la mejoría fue superior a la diferencia mínima clínicamente importante (DMCI) de una unidad. Sin embargo, en las semanas 12 y 26 no se observaron diferencias significativas entre los grupos ( $p = 0.15$  y  $p = 0.44$ , respectivamente). Se comprobaron mejoras similares en el puntaje total del SGRQ en los enfermos de los dos grupos, en las semanas 12 y 26. El cambio promedio del SGRQ, respecto de los valores basales, también fue superior a la DMCI, de 4 unidades, en los dos grupos de terapia. Los cambios en la utilización de medicación de rescate, los puntajes totales del CAT y los síntomas en la semana 26 fueron similares en los dos grupos. Asimismo, los síntomas referidos por los enfermos fueron semejantes en ambos grupos.

En la totalidad de la población, el índice anual estimado de EA moderadas o graves fue significativamente más bajo entre los enfermos que recibieron QVA149, en comparación con los pacientes asignados a SPF ( $p = 0.048$ ), con una reducción del riesgo del 31% en el primer caso. El tratamiento con QVA149 prolongó el intervalo hasta la primera EA moderada o grave y redujo el riesgo de este tipo de EA en un 35%, en comparación con la terapia con SPF ( $p = 0.028$ ).

En un análisis *post hoc* se evaluaron dos subgrupos de pacientes según tuvieran o no antecedente de EA antes de estudio (16.4% en el grupo de QVA149 y 25.2% en el grupo de SPF). En los enfermos con antecedente de EA moderadas o graves, el índice anual estimado de este tipo de EA fue 40% más bajo en el grupo de QVA149, en comparación con el grupo de SPF (*rate ratio* [RR]= 0.60; IC 95%: 0.33 a 1.08). En los sujetos sin antecedente de EA moderadas o graves, el índice anual estima-

do de EA moderadas o graves de la EPOC fue 34% más bajo en los enfermos asignados a QVA149, en comparación con los pacientes que recibieron SPF (RR = 0.76; IC 95%: 0.46 a 1.24).

De manera global, los efectos adversos fueron menos frecuentes en los pacientes tratados con QVA149, en comparación con los enfermos que recibieron SPF; más sujetos de este último grupo refirieron efectos adversos relacionados con la EPOC (26.3%, en comparación con 20.2% en los sujetos del grupo de SPF). Se registraron menos casos de neumonía en el grupo de QVA149 (n = 3; 0.8%), en comparación con el grupo SPF (n = 10, 2.7%). Asimismo, la frecuencia de infecciones del tracto respiratorio superior fue más baja en el primer grupo (n = 13, 3.5% y n = 26, 7%, respectivamente). El índice de interrupción del protocolo por efectos adversos fue más alto entre los enfermos que recibieron SPF, respecto de los individuos tratados con QVA149. El agravamiento de la EPOC fue el efecto adverso que motivó, con mayor frecuencia, el cese prematuro del protocolo en ambos grupos (QVA149, 0.8%; SPF, 1.9%). El número total de efectos adversos que motivaron la internación fue más alto en el grupo de SPF (n = 31; 8.4%), en comparación con los enfermos que recibieron QVA149 (n = 16; 4.3%). Los dos motivos principales de internación (EA de la EPOC y neumonía) fueron más comunes en los enfermos asignados a SPF (n = 16, 4.3% y n = 4, 1.1%, respectivamente), en comparación con los pacientes que recibieron QVA149 (n = 6, 1.6% y n = 2, 0.5%, en el mismo orden).

La incidencia de efectos adversos graves fue más baja entre los enfermos tratados con QVA 149. La EPOC fue la principal causa de efectos adversos graves; la incidencia fue más alta en el grupo de SPF. La frecuencia de eventos cardiovasculares mayores fue comparable en los dos grupos (0.8% en el grupo de QVA149 y 0.3% en el grupo de SPF). En el grupo de QVA149 se registraron dos fallecimientos, un fenómeno esperado si se tiene en cuenta la edad avanzada y las comorbilidades de los pacientes estudiados.

## Discusión

En el presente estudio, el tratamiento con QVA149 alcanzó el criterio principal de valoración, es decir la ausencia de inferioridad respecto del SPF en términos del VEF<sub>1</sub> mínimo, en la semana 26 de terapia. Además, al final del estudio, el QVA149 superó en eficacia al SPF en este criterio de valoración. Los hallazgos en las distintas subpoblaciones de enfermos fueron, en general, similares a los registrados en la totalidad de la cohorte. Asimismo, el tratamiento con QVA149 fue superior en eficacia al SPF en el principal criterio secundario de valoración, es decir el ABC<sub>0 a 4 horas</sub> del VEF<sub>1</sub>, y se asoció con mejoras estadísticamente significativas en otras variables de función pulmonar (CVF mínima, VEF<sub>1</sub> máximo y CVF máxima). Los resultados del estudio LANTERN confirman la superioridad del QVA149, respecto de la terapia con BAAP más CI sobre la función respiratoria.

Según las recomendaciones vigentes, los CI deberían reservarse para los enfermos con obstrucción grave o muy grave

al flujo de aire y para los pacientes que presentan dos o más EA por año (grupos GOLD C y D); de hecho, diversos trabajos previos demostraron que los sujetos con antecedentes de EA frecuentes son los que más se benefician a partir del tratamiento con CI. A pesar de estas recomendaciones, los CI suelen indicarse en estadios menos graves de la EPOC.

Diversos trabajos anteriores demostraron que la monoterapia con LABA y LAMA y que el tratamiento combinado con LABA/CI reducen el riesgo de EA de la EPOC, respecto del placebo. En el *Investigating New Standards for Prophylaxis In Reducing Exacerbations* (INSPIRE), la monoterapia con LAMA fue comparable al tratamiento con LABA/CI, en términos del índice de EA. En el presente estudio (LANTERN), los pacientes asignados a QVA149 presentaron una disminución significativa del índice de EA moderadas o graves de la EPOC, en comparación con los pacientes que recibieron SPF. En el estudio ILLUMINATE, el tratamiento con QVA149, respecto de la terapia con SPF, prolongó el tiempo hasta la primera EA, en una población en la cual el 19.8% de los pacientes tenían EPOC grave. En el LANTERN, el intervalo hasta la primera EA moderada o grave se retrasó, de manera significativa, en los pacientes tratados con QVA149 en una cohorte en la cual casi la mitad de los enfermos tenían EPOC grave (GOLD D).

En los pacientes con EPOC, uno de los principales objetivos del tratamiento es la reducción de los síntomas. En el presente estudio, la superioridad del QVA149 en términos de la broncodilatación no se reflejó en diferencias sintomáticas significativas entre los grupos. Si bien el tratamiento con QVA149 fue comparable en eficacia a la terapia con SPF, en relación con las mejoras del TDI, el SGRQ y el CAT, los porcentajes de pacientes que presentaron DMCI en el TDI y en el SGRQ fueron numéricamente más altos en los enfermos que recibieron QVA149.

## Conclusión

Según los resultados del estudio LANTERN, el tratamiento con QVA149 representa una opción terapéutica para los pacientes con EPOC y antecedentes de una o ninguna EA en el año previo. La terapia se asocia con beneficios adicionales, en comparación con el uso de SPF. El QVA149 se asoció con un muy buen perfil de seguridad.

Copyright © Sociedad Iberoamericana de Información Científica (SIIC), 2016  
www.siic.salud.com

Acceda a este artículo en siic.salud



Código Respuesta Rápida  
(Quick Response Code, QR)

Datos adicionales de los autores, palabras clave, patrocinio, conflictos de interés, especialidades médicas, autoevaluación.  
[www.siic.salud.com/data/resic.php/149867](http://www.siic.salud.com/data/resic.php/149867)

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 β<sub>2</sub> 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 blísteres 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<sub>2</sub> adrenérgicos de acción prolongada o antagonistas muscarínicos de acción prolongada. Asma: no debe utilizarse en pacientes con asma. Los agonistas β<sub>2</sub> 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<sub>2</sub> agonistas: como todos los agonistas β<sub>2</sub> 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 β<sub>2</sub> 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<sub>2</sub> agonistas: Xoterna® Breezhaler® debe utilizarse con precaución en pacientes con trastornos cardiovasculares (insuficiencia coronaria, infarto agudo de miocardio, arritmias cardíacas, hipertensión). Como otros agonistas β<sub>2</sub> 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<sub>2</sub> agonistas: los agonistas β<sub>2</sub> 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<sub>2</sub> 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 β<sub>2</sub> 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 β<sub>2</sub> 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<sub>2</sub> 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 β<sub>2</sub> 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 bucofaringeo, 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 - C 1414CUI - Buenos Aires - Tel: (011) 4858-9000. Para mayor información, leer el prospecto completo del producto o consultar en [www.gador.com.ar](http://www.gador.com.ar). Fecha de última revisión ANMAT: Feb-2014

# XOTERNA<sup>®</sup> breezhaler<sup>®</sup>

EPOC<sup>(\*)</sup>

Indacaterol 110 µg + Glicopirronio 50 µg

nuevo

1<sup>a</sup> FORMULACION BRONCODILATADORA  
DUAL DE DOSIS UNICA DIARIA<sup>(\*)</sup>



1  
VEZ AL DIA

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

## 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>



(\*) Nuevo producto de Gador Línea Respiratoria.

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

1. Prospecto Xoterna<sup>®</sup> Breezhaler<sup>®</sup>. FUR ANMAT. 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;1:51-60. 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;1:199-209. 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;10:1015-1026. 8. Dahl R, et al. Safety and efficacy of dual bronchodilation with QVA149 in COPD patients: The ENLIGHTEN study. *Respir Med* (2013) 107, 1558-1567.

\* En pacientes con un VEF<sub>1</sub> 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>