

Colección

**Trabajos Clave**

Serie

# Enfermedad Pulmonar Obstructiva Crónica (IV)

## Indacaterol / Glicopirronio

### Indacaterol - Glicopirronio vs. Salmeterol - Fluticasona en pacientes con EPOC Estudio FLAME

Imperial College London, Reino Unido y otros centros participantes

New England Journal of Medicine  
May 2016



Sociedad Iberoamericana  
de Información Científica

# Indacaterol - Glicopirronio vs. Salmeterol - Fluticasona en pacientes con EPOC Estudio FLAME

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

**Indacaterol-Glycopyrronium versus Salmeterol-Fluticasone for COPD**

de

**Wedzicha JA, Banerji D, Vogelmeier CF y colaboradores y otros centros participantes**

integrantes de

Imperial College London, Reino Unido

El artículo original fue editado por

**New England Journal of Medicine**

May 2016

**En los pacientes con enfermedad pulmonar obstructiva crónica y antecedentes de exacerbaciones en el año previo, el tratamiento con indacaterol más glicopirronio es más eficaz que la terapia con salmeterol más fluticasona, en términos de la reducción del índice de exacerbaciones.**

## Introducción

En los pacientes con enfermedad pulmonar obstructiva crónica (EPOC), las exacerbaciones aceleran el deterioro de la función pulmonar, comprometen considerablemente la calidad de vida, motivan la internación del paciente y aumentan los índices de mortalidad. Las exacerbaciones de la EPOC también se asocian con consecuencias económicas muy desfavorables para los sistemas de salud. En este contexto, la prevención de las exacerbaciones representa una de las prioridades terapéuticas en los pacientes con EPOC.

Diversos trabajos demostraron que los broncodilatadores de acción prolongada, administrados por vía inhalatoria, no sólo controlan los síntomas, sino que también reducen el riesgo de exacerbaciones. Los corticoides inhalatorios son eficaces en términos de la disminución de la frecuencia de exacerbaciones, cuando se los utiliza en combinación con agonistas beta<sub>2</sub> adrenérgicos de acción prolongada LABA (por sus siglas en inglés).

En un estudio, el tratamiento combinado con fluticasona (un corticoide inhalatorio) y salmeterol (un LABA) en dosis fijas se asoció con la misma eficacia que la terapia con tiotropio, un antagonista muscarínico de acción prolongada LAMA (por sus siglas en inglés), en la reducción de las exacerbaciones. En función de estas observaciones, las recomendaciones vigentes establecen que los enfermos con EPOC y riesgo alto de presentar exacerbaciones pueden ser tratados con LABA más corticoides inhalatorios o un LAMA.

Sin embargo, en 2 estudios, el tratamiento prolongado con corticoides inhalatorios aumentó, de manera leve pero significativa, el riesgo de neumonía, y se asoció con otros efectos adversos. Una alternativa válida al uso de corticoides inhalatorios consiste en la administración combinada de LABA más LAMA.

El objetivo primario del estudio FLAME fue determinar si el tratamiento con el LABA indacaterol, en dosis de 110 µg, más el LAMA glicopirronio, en dosis de 50 µg por día, es, al menos, igual de eficaz que la terapia con salmeterol (50 µg) más fluticasona (500 µg) dos veces por día en la prevención de las exacerbaciones de la EPOC. En algunos estudios anteriores, la prevención de las exacerbaciones de la EPOC en el contexto del tratamiento con corticoides inhalatorios pareció vincularse con el recuento de eosinófilos en sangre periférica; por lo tanto, en el presente trabajo también se determinó la

relación entre el recuento basal de eosinófilos y la incidencia de exacerbaciones, en cada uno de los grupos de tratamiento.

## Pacientes y métodos

El FLAME fue un estudio multicéntrico, aleatorizado, a doble ciego, de doble simulación, de grupos paralelos y de no inferioridad. Entre julio de 2013 y septiembre de 2015 se incorporaron pacientes con EPOC de 356 centros de 43 países. El estudio abarcó un período de una semana de rastreo, seguido de 4 semanas de preinclusión, durante las cuales todos los participantes recibieron tiotropio por vía inhalatoria, en dosis de 18 µg una vez por día. Posteriormente, esta terapia se suspendió y los pacientes fueron aleatoriamente asignados al tratamiento con indacaterol (110 µg) más glicopirronio (50 µg) una vez por día (I/G) o a salmeterol (50 µg) más fluticasona (500 µg) dos veces por día (S/F) durante 52 semanas. Los enfermos fueron controlados hasta 30 días después de finalizado el estudio. El tratamiento de rescate consistió en la administración de salbutamol, en dosis de 100 µg.

En la investigación se estudiaron pacientes de 40 años o más con EPOC de grado 2 o mayor según la escala modificada del *Medical Research Council* (MRCs), que se valora en puntajes de 0 a 4 (los grados más altos sugieren disnea más grave), volumen espiratorio forzado en el primer segundo (VEF<sub>1</sub>), luego de la administración de broncodilatadores, de 25% a menos del 60% del valor esperado y un cociente entre el VEF<sub>1</sub> y la capacidad vital forzada (CVF), posterior al uso de broncodilatadores, de menos de 0.70. Los enfermos debían haber presentado, al menos, una exacerbación en el año anterior al estudio, tratada con glucocorticoides por vía sistémica, antibióticos o ambos.

El principal objetivo del estudio fue demostrar la no inferioridad del tratamiento con I/G, respecto de la terapia con S/F, en la reducción del índice de exacerbaciones. El criterio principal de valoración fue el índice anual de exacerbaciones de la EPOC de cualquier gravedad (leves, moderadas o graves). En caso de confirmarse la falta de inferioridad del tratamiento con I/G se analizaría si esta modalidad de tratamiento supera en eficacia al uso de S/F, en la reducción del índice anual de exacerbaciones de cualquier gravedad.

En la investigación se analizaron 27 variables secundarias de valoración, entre ellas, el intervalo hasta la primera exacerbación de la EPOC, la primera exacerbación mode-

rada y grave y la primera exacerbación grave, los índices anuales de exacerbaciones de la EPOC moderadas o graves y de exacerbaciones graves, el VEF<sub>1</sub> mínimo, el área bajo la curva (ABC) estandarizada para el VEF<sub>1</sub> entre las horas 0 y 12 (VEF<sub>1-0-12</sub>), el estado de salud general (valorado con el *St. George's Respiratory Questionnaire for COPD* [SGRQ-C]), con puntajes de 0 a 100 (la diferencia mínima, clínicamente importante, es de 4 puntos) y la utilización de tratamiento de rescate.

Las exacerbaciones se definieron según los criterios de Anthonisen y col. Las exacerbaciones leves fueron aquellas asociadas con agravamiento de los síntomas durante más de 2 días consecutivos, sin necesidad de tratamiento con antibióticos o corticoides por vía sistémica; las exacerbaciones de gravedad moderada fueron aquellas que motivaron el uso de corticoides por vía sistémica, antibióticos o ambos, mientras que las exacerbaciones graves fueron las que ocasionaron la internación o la consulta en la sala de guardia durante más de 24 horas, además del uso de corticoides por vía sistémica, antibióticos o ambos. Los enfermos completaron diariamente planillas electrónicas para el registro de los síntomas y de la utilización de tratamiento de rescate. Un comité independientemente analizó la seguridad de cada uno de los tratamientos. El diagnóstico de neumonía se confirmó con estudio radiológico de tórax.

Se aplicó el margen de no inferioridad de 15%, el cual corresponde a un cociente de las tasas de incidencia (*rate ratio* [RR]) para las exacerbaciones con I/G, respecto de S/F, de 1.15, según lo sugerido por una investigación anterior, en el cual el RR de exacerbaciones moderadas o graves con S/F, respecto del placebo, fue de 0.75. Los análisis se realizaron en la población por intención de tratar (ITT) modificada, es decir, en los enfermos que fueron aleatorizados, que recibieron al menos una dosis de medicación durante el período de estudio y que no presentaron desviaciones mayores de adhesión según las guías de *Good Clinical Practice*, antes de la interrupción del cegamiento. El criterio principal de valoración se determinó en la población por protocolo (PP), en la cual se incluyeron todos los enfermos de la ITT modificada que no presentaron desviaciones mayores del protocolo, especificadas antes del desenmascaramiento del ciego.

El número de exacerbaciones, durante el período de tratamiento, se analizó con modelos binomiales negativos, en función de la terapia, el tabaquismo, la utilización de corticoides inhalatorios al momento del rastreo, la gravedad de la obstrucción al flujo de aire, la región geográfica, el puntaje sintomático basal y el antecedente de exacerbaciones en el año previo.

La no inferioridad del tratamiento con I/G, respecto de la terapia con S/F, en la reducción del índice anual de exacerbaciones de la EPOC, se estableció cuando el límite superior del intervalo de confianza del 95% (IC 95%) del RR fue inferior a 1.15; la superioridad del tratamiento con I/G, en comparación con el uso de S/F, se estableció cuando el límite superior del mismo IC 95% fue inferior a 1.

Los índices de exacerbaciones también se analizaron en 19 subgrupos de enfermos establecidos de antemano, en función de 15 características basales, entre ellas, el recuento basal de eosinófilos en sangre periférica. En los análisis estadísticos se aplicaron modelos binomiales negativos y modelos de regresión de Cox.

## Resultados

En total, 1680 pacientes fueron asignados a la terapia con I/G y 1682 enfermos recibieron S/F; la PP abarcó 3084 pacientes, en tanto que la ITT modificada abarcó 3354 enfermos. Los índices de interrupción prematura del protocolo fueron del 16.6% en el grupo de I/G y del 19% en el grupo de S/F.

Las características demográficas fueron similares en los dos grupos de terapia; el 19.3% de los enfermos tenía antecedentes de 2 o más exacerbaciones moderadas o graves en el año previo. El 56.3% de los pacientes utilizaba corticoides inhalatorios al momento de la inclusión. El índice de adhesión a las dos modalidades de terapia fue superior al 99%.

### Criterio principal de valoración

En la PP, el índice anual de exacerbaciones fue de 3.59 (IC 95%: 3.28 a 3.94) en el grupo de I/G, y de 4.03 (IC 95%: 3.68 a 4.41) en el grupo de S/F (RR = 0.89 [IC 95%: 0.83 a 0.96], es decir un índice 11% más bajo;  $p = 0.003$ ). El límite superior del IC 95% para el RR fue inferior al margen de no inferioridad de 1.15, de modo que el tratamiento con I/G no fue inferior en eficacia al tratamiento con S/F, en términos del índice anual de exacerbaciones de cualquier gravedad. La no inferioridad se confirmó en la ITT (índice de todas las exacerbaciones, 3.59 [IC 95%: 3.29 a 3.92] en el grupo de I/G, respecto de 4.09 [IC 95%: 3.75 a 4.46] en el grupo de S/F; RR de 0.88 [IC 95%: 0.82 a 0.94;  $p < 0.001$ ]). En los análisis adicionales de sensibilidad se observaron los mismos resultados.

En el análisis secundario del criterio principal de valoración, con ajuste según diversos factores, el tratamiento con I/G fue más eficaz que la terapia con S/F en la reducción del índice anual de exacerbaciones de la EPOC. Tanto en la PP, como en la ITT modificada, los límites superiores de los IC 95% para los RR fueron inferiores a 1.

### Criterios secundarios de valoración

Las restantes variables de eficacia se analizaron en la ITT modificada. El intervalo hasta la primera exacerbación fue más prolongado en los pacientes asignados a I/G, en comparación con los sujetos que recibieron S/F (mediana de 71 [IC 95%: 60 a 82] y 51 [IC 95%: 46 a 57] días, respectivamente; *hazard ratio* [HR]: 0.84 [IC 95%: 0.78 a 0.91], es decir, una reducción del riesgo del 16%;  $p < 0.001$ ).

El índice anual de exacerbaciones moderadas o graves fue 17% más bajo en los enfermos que recibieron I/G, en comparación con los pacientes asignados a S/F (0.98 [IC 95%: 0.88 a 1.10] y 1.19 [IC 95%: 1.07 a 1.32], respectivamente; RR = 0.83; IC 95%: 0.75 a 0.91;  $p < 0.001$ ).

El tratamiento con I/G se asoció con un período más prolongado hasta la aparición de la primera exacerbación moderada a grave (127 días [IC 95%: 107 a 149], en comparación con 87 [IC 95%: 81 a 103] días en el grupo de S/F; HR = 0.78; IC 95%: 0.70 a 0.86, con un riesgo 22% más bajo;  $p < 0.001$ ).

El tratamiento con I/G también prolongó el tiempo hasta la primera exacerbación grave, respecto del uso de S/F, con un riesgo 19% más bajo (HR = 0.81; IC 95%: 0.66 a 1.0;  $p = 0.046$ ). El índice anual de exacerbaciones graves fue de 0.15 (IC 95%: 0.11 a 0.19) en el grupo de I/G y de 0.17 (IC 95%: 0.13 a 0.22) en el grupo de S/F (RR = 0.87; IC 95%: 0.69 a 1.09;  $p = 0.23$ ).

El índice anual de exacerbaciones moderadas o graves se analizó en función del recuento basal de eosinófilos en sangre periférica ( $< 2\%$ , respecto de  $2\%$  o más alto). Entre los enfermos con un recuento basal  $< 2\%$ , el índice de exacerbaciones fue significativamente más bajo en los pacientes tratados con I/G, en comparación con los enfermos que recibieron S/F (0.99 [IC 95%: 0.86 a 1.14] y 1.24 [IC 95%: 1.09 a 1.43], respectivamente; RR = 0.80; IC 95%: 0.68 a 0.93;  $p = 0.004$ ). Entre los pacientes con un recuento basal de eosinófilos en sangre periférica de  $2\%$  o mayor, el índice anual de exacerbaciones también fue más bajo entre los enfermos que recibieron I/G, en comparación con los pacientes asignados a S/F (0.98 [IC 95%: 0.87 a 1.11] y 1.15 [IC 95%: 1.02 a 1.3], en

ese orden; RR = 0.85; IC 95%: 0.75 a 0.96; p = 0.01). No se registraron interacciones significativas entre el índice de exacerbaciones de cualquier gravedad o el índice de exacerbaciones moderadas o graves, la terapia previa u otras características basales.

Los cambios en el VEF<sub>1</sub> mínimo, respecto de los valores basales, fueron significativamente más importantes en el grupo de I/G, en comparación con el grupo de S/F, con una diferencia entre ambos grupos de 62 ml en la semana 52 del estudio (p < 0.001). El ABC para el VEF<sub>1-0-12</sub> se determinó en un subgrupo de 556 enfermos; las modificaciones, respecto de los valores basales, fueron significativamente más importantes en el grupo de I/G, respecto del grupo S/F, con una diferencia entre los grupos de 110 ml en la semana 52 (p < 0.001).

El puntaje total del SGRQ-C mejoró en el transcurso del tiempo; el descenso fue sustancialmente más pronunciado en los pacientes que recibieron I/G, en comparación con los enfermos asignados a S/F. Las diferencias entre los grupos estuvieron entre -1.2 punto en la semana 12 y -1.8 punto en la semana 52 (p < 0.01 para ambas comparaciones). En la semana 52, el porcentaje de pacientes con una reducción, clínicamente importante, de 4 puntos en el puntaje total del SGRQ-C fue considerablemente mayor entre los pacientes asignados a I/G, respecto de aquellos que recibieron S/F (49.2%, en comparación con 43.7%; odds ratio [OR] = 1.3; p < 0.001). La disminución, en el transcurso del tiempo, en la necesidad de utilización de medicación de rescate también fue más pronunciada entre los enfermos tratados con I/G, en comparación con los pacientes que recibieron S/F.

**Seguridad**

La incidencia de efectos adversos, incluso de efectos adversos graves, fue similar en los dos grupos de tratamiento. Durante el estudio se produjeron 24 decesos (1.4%), esencialmente atribuibles a causas respiratorias o cardiovasculares.

La incidencia de neumonía fue del 3.2% en el grupo de I/G y del 4.8% en el grupo de S/F (p = 0.02). En un subgrupo de 535 pacientes, la mediana del cambio en el cociente entre el cortisol en orina de 24 horas y la creatinina fue de 5.62% en el grupo de I/G y de -10.39% en el grupo de S/F.

**Discusión**

Los resultados del presente estudio, diseñado para demostrar la no inferioridad del tratamiento con I/G, respecto de la terapia con S/F, en la prevención de las exacerbaciones de la EPOC, indicaron que la combinación de I/G no sólo es igual de eficaz que el uso de S/F, sino también superior en eficacia respecto de la combinación del LABA y el corticoide inhalatorio en todas las variables de evolución, relacionadas con las exacerbaciones, la función pulmonar y el estado general de salud.

Según las recomendaciones vigentes, en los enfermos con EPOC y riesgo de exacerbaciones, el tratamiento de primera línea consiste en la administración de LABA más corticoides inhalatorios o un LAMA; en un estudio previo no se observaron diferencias entre ambos esquemas, en términos de los índices de exacerbaciones. Sin embargo, en un trabajo reciente, la terapia combinada con LABA y LAMA fue más eficaz para

disminuir los índices de exacerbaciones, respecto de la monoterapia con LAMA.

En una investigación anterior, la interrupción del tratamiento con corticoides inhalatorios no aumentó, de manera importante, el índice de exacerbaciones, un hallazgo que avala la hipótesis de que los corticoides inhalatorios no son agentes terapéuticos esenciales para prevenir las exacerbaciones en los enfermos con EPOC tratados con LABA o LAMA.

Un hallazgo importante del presente estudio fue la demostración de la superioridad de la combinación de I/G para reducir las exacerbaciones de cualquier gravedad, incluso las exacerbaciones leves, las cuales habitualmente son subestimadas en los estudios, a pesar de que se asocian con consecuencias muy desfavorables sobre la salud. Además, la eficacia del tratamiento con I/G fue independiente del recuento basal de eosinófilos y de la terapia que recibía el enfermo antes del estudio.

La mayor eficacia del uso de I/G sobre la función pulmonar no fue inesperada, ya que la combinación de dos broncodilatadores es más útil que el uso de un LABA más un corticoide inhalatorio. La terapia con I/G indujo mejorías más importantes de los síntomas, a juzgar por el uso de tratamiento de rescate y las mejoras en el SGRQ-C.

El preparado que combina I/G para uso uno vez por día está aprobado en casi todos los países; en cambio, en los EE.UU. se utiliza un preparado con dosis inferiores que se administra dos veces por día. Cabe destacar, sin embargo, que diversos estudios demostraron que los esquemas que consisten en dos aplicaciones por día se asocian con los mismos efectos sobre la función pulmonar que aquellos que se usan una única vez por día.

Los hallazgos tienen una consecuencia clínica relevante, ya que sugieren que la combinación de LABA y LAMA podría ser la terapia de primera línea para los enfermos con EPOC y antecedentes de exacerbaciones. Por el momento, no obstante, no se puede excluir la posibilidad de que algunos pacientes también se beneficien con el uso de corticoides inhalatorios.

En conclusión, los resultados del presente trabajo indican que en los enfermos con EPOC con antecedentes de exacerbaciones en el año previo, el tratamiento con indacaterol más glicopirronio es más eficaz que la terapia con salmeterol más fluticasona, en términos de la reducción del índice de exacerbaciones. La terapia combinada con indacaterol y glicopirronio no se asoció con el aumento en la incidencia de efectos adversos.

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

Acceda a este artículo en siic.salud	
	<p><b>Código Respuesta Rápida</b> (Quick Response Code, QR)</p>
	<p>Datos adicionales de los autores, palabras clave, patrocinio, conflictos de interés, especialidades médicas, autoevaluación. <a href="http://www.siic.salud.com/dato/resic.php/151841">www.siic.salud.com/dato/resic.php/151841</a></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, junio de 2016. Colección Trabajos Clave (TC) Registro Nacional de la Propiedad Intelectual en trámite. Hecho el depósito que establece la Ley Nº 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  $\beta 2$  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  $\beta$  adrenérgicos de acción prolongada o antagonistas muscarínicos de acción prolongada. Asma: no debe utilizarse en pacientes con asma. Los agonistas  $\beta 2$  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  $\beta$  agonistas: como todos los agonistas  $\beta 2$  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  $\beta 2$  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  $\beta$  agonistas: Xoterna® Breezhaler® debe utilizarse con precaución en pacientes con trastornos cardiovasculares (insuficiencia coronaria, infarto agudo de miocardio, arritmias cardíacas, hipertensión). Como otros agonistas  $\beta 2$  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  $\beta$  agonistas: los agonistas  $\beta 2$  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  $\beta$  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  $\beta 2$  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  $\beta 2$  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  $\beta$  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 monoaminooxidasa, 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  $\beta 2$  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 ( $\geq 0,1$  a  $<1\%$ ) y potencialmente graves: Glaucoma, Hipersensibilidad, Diabetes Mellitus e hiperglucemia, Cardiopatía isquémica, Fibrilación Auricular. Muy frecuente ( $\geq 10\%$ ): Infecciones de las vías respiratorias altas. Frecuentes ( $\geq 1\%$  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 ( $\geq 0,1\%$  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](http://www.gador.com.ar). Fecha de última revisión ANMAT: Feb-2014.

  
**XOTERNA**<sup>®</sup>  
breezhaler<sup>®</sup>

**EPOC**<sup>(\*)2</sup>

Indacaterol 110 µg + Glicopirronio 50 µg

nuevo

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



<sup>(\*)1</sup> Nuevo producto de Gador Línea Respiratoria.  
<sup>(\*)2</sup> EPOC: Enfermedad Pulmonar Obstructiva Crónica.

1. Prospecto Xoterma<sup>®</sup> Breezhaler<sup>®</sup>. FUR ANMAT. Feb 2014. 2. Vogelmeier CF, Bateman ED, Palfi 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 Respi 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:

 **NOVARTIS**



 **Gador**  
Línea  
Respiratoria

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