



2-5 junio **MADRID 2017**

50º Congreso
SEPAR 2017

GesEPOC

Guía española de la EPOC



El impacto de GesEPOC 2012

¿Qué ha pasado desde entonces?

Dr. Juan José Soler Cataluña

GesEPOC 2017

Estructura general y novedades

Dr. Marc Miravittles Fernández



EP HEALTH MARKETING SL

La información tiene fines exclusivamente educativos.

Las opiniones expresadas en este material pertenecen a los autores y no necesariamente reflejan las opiniones y recomendaciones del laboratorio.

Material elaborado por el Staff Médico de EP Health Marketing SL a partir de su presencia en el congreso.

Producción Editorial: EP Health Marketing, SL. • Diseño Editorial: EP Health Marketing, SL. • Copyright 2017 · 9879_FER_ESP_v4.4

El impacto de GesEPOC 2012

¿Qué ha pasado desde entonces?

Dr. Juan José Soler Cataluña. Hospital Arnau de Vilanova, Valencia

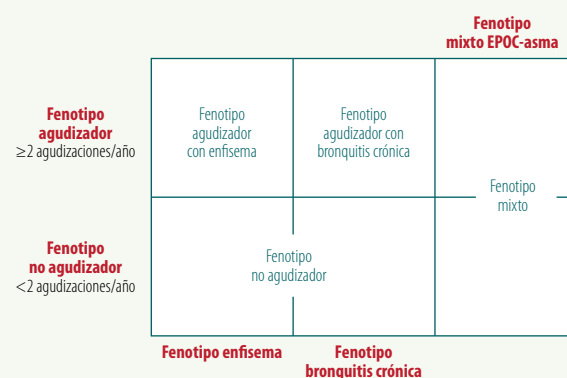
La guía GesEPOC (Guía española de la EPOC) se presentó en 2012, pero a lo largo de estos 5 años han sucedido una serie de acontecimientos sobre los que conviene detenerse para entender la presente actualización. Durante la etapa inicial se presentaron las novedades, generándose una cierta polémica entre GesEPOC y las guías GOLD (*Global Initiative for Chronic Obstructive Lung Disease*). La segunda fase fue de consolidación, el momento adecuado para evaluar el verdadero impacto de la guía. En la tercera fase se decidió que había llegado la hora de actualizar la guía española, con el objetivo de debatir sobre toda aquella información que podía considerarse correcta y que otra debía ser cambiada.

En relación con la etapa inicial, una de las principales novedades que aportó GesEPOC fue que se trataba de una guía de todos: si bien fue ideada por SEPAR (Sociedad Española de Neumología y Cirugía Torácica), está desarrollada y avalada por todas las sociedades científicas que atienden a los pacientes con EPOC (enfermedad pulmonar obstructiva crónica) en España. De hecho esta es la guía oficial de la estrategia del Sistema Nacional de Salud.

La característica esencial de GesEPOC 2012 fue llevar a cabo una orientación a los fenotipos. La EPOC es heterogénea, compleja, en la que un mismo paciente puede tener diferentes características. La idea conceptual del fenotipo es que existen grupos de pacientes que tienen una serie de características comunes, lo que permite proponer tratamientos diferenciales. La GesEPOC fue la primera guía internacional que propuso los fenotipos. A este respecto cabe destacar la existencia de dos conceptos diferentes: por un lado el fenotipo clínico, que hace referencia a la apariencia externa de un individuo que viene determinada

por la carga genética y la interacción con el medio ambiente. El segundo concepto fue muy comentado en la presentación de 2012: la valoración multidimensional, que en muchas ocasiones no se tenía en cuenta. Estos dos conceptos quedaron plasmados en las imágenes centrales de la guía: la caja de los fenotipos (**Figura 1**) y la propuesta de la valoración multidimensional de gravedad (**Figura 2**) mediante la escala BODE, que en aquel entonces era la escala más aceptada y más validada; también se apostó por utilizar el índice BODEx en un primer intento de simplificar y que fuera aceptado por los médicos de atención primaria¹.

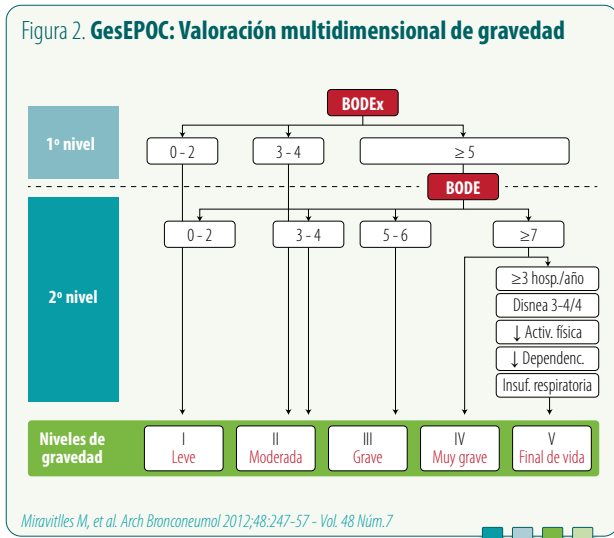
Figura 1. GesEPOC: Fenotipos clínicos



EPOC: Enfermedad pulmonar obstructiva crónica.

Miravittles M, et al. Arch Bronconeumol 2012;48:247-57 - Vol. 48 Núm.7

Una de las novedades que aparecía en la guía es que por primera vez también se incluía un capítulo de pacientes con EPOC al final de la vida. Esta novedad encerraba algunos puntos complicados, como la manera de identificar al candidato.



Otra innovación terapéutica que presentó la guía en 2012 fue el desescalado terapéutico de esteroides inhalados. De hecho fue la primera guía que se pronunció a favor de esta reducción o retirada de esteroides inhalados. Otras novedades fueron la propuesta de antibióticos orales en fase estable o de dosis cortas de esteroides en vez de la reducción gradual de esteroides sistémicos. Además, la guía GesEPOC dio un salto con respecto a las guías anteriores y propuso la metodología GRADE (*Grading the Quality of Evidence and the Assessment of Recommendations*), con toda la dificultad que ello suponía¹.

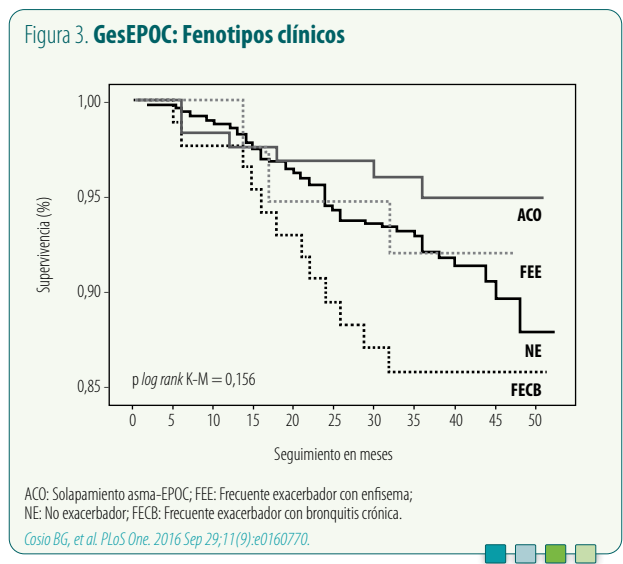
A raíz de la publicación de GesEPOC surgió una cierta polémica con las guías GOLD, aunque desde una perspectiva temporal puede considerarse altamente beneficiosa, ya que ha dado lugar a que se hable más sobre la enfermedad y se conozca más sobre la misma. De hecho, en el fondo ambas guías no son tan distintas: las piezas que componen ambas son prácticamente idénticas, aunque se distribuyen de forma distinta. La única diferencia sustancial es que GesEPOC estaba orientada a fenotipos clínicos^{1,2}.

Con el paso del tiempo, las guías GOLD comenzaron a reconocer que no todos los pacientes son iguales, proponiendo 3 años después de la publicación de GesEPOC la existencia de un grupo especial de pacientes que se denomina ACO (solapamiento asma-EPOC). Recientemente se ha propuesto en GOLD 2017 la eliminación de la función pulmonar, dejando como ejes sobre los que asentar el tratamiento tan solo el historial de exacerbaciones y los síntomas. De este modo se diferenciaría entre agudizadores y no agudizadores, una propuesta cada vez más cercana a la

expuesta en GesEPOC, que ya proponía esta distinción en su versión de 2012. La diferencia esencial es que mientras una guía basa esta distinción en los síntomas, la otra lo hace según una serie de características preestablecidas^{1,3}.

El fenotipo mixto (ACO) es uno de los conceptos que ha internacionalizado la guía. Esto proviene de una propuesta de GesEPOC, que venía previamente de un documento de consenso⁴ en el que se recogían tres criterios mayores y tres criterios menores, aunque era necesario realizar una validación de los mismos. A partir de datos españoles se comprobó que estos criterios eran demasiado restrictivos: según los criterios diagnósticos aplicados en principio, solo el 0,4% cumplía con las características del fenotipo mixto; aplicando los criterios diagnósticos modificados se llega a un 15%⁵. Son muchas las guías que han aplicado estos criterios, e incluso en consensos de expertos de carácter internacional se aplican los criterios mayores y menores con pequeñas modificaciones, sin tanta restricción⁶.

El estudio CHAIN mostró que aplicando los fenotipos sigue existiendo un 2,3% de pacientes que son inclasificables o no llegan a clasificarse adecuadamente, lo que invita a la reflexión sobre la necesidad de mejorar los matices de la clasificación de los pacientes. Aún así, el estudio CHAIN demostró que la clasificación por fenotipos tiene sentido, demostrando por ejemplo que los pacientes con fenotipo ACO tienen una mayor supervivencia mientras que aquellos con fenotipo FECB (frecuente exacerbador con bronquitis crónica) tienen el peor pronóstico de supervivencia (**Figura 3**)⁷.



Los datos que se extraen del estudio FyCEPOC en atención primaria también invitan a la reflexión. Por ejemplo, un 76,9% de los pacientes con fenotipo ACO hace uso de corticoides inhalados, cuando deberían ser utilizados prácticamente por el 100%; por otro lado, **resulta llamativo que el grupo de no agudizadores utiliza estos corticoides inhalados en un 61,6%⁸. Esto pone de relevancia que los conceptos de la guía GesEPOC deben ser madurados.**

Una de las características de GesEPOC 2012 fue la retirada o reducción de esteroides, siendo la primera guía que lo propuso. **Ya en 2014 llegó la primera evidencia de que, efectivamente, se pueden retirar los esteroides inhalados de forma progresiva y sin consecuencia sobre la exacerbación⁹.** En la GesEPOC de 2012 se anticipaba esta retirada-reducción pero no para todo el mundo, siendo a este respecto muy restrictivos. Existe un grupo especial de pacientes con eosinofilia en el que hay que actuar con extrema precaución¹⁰.

En un estudio sobre más de 4500 historias auditadas, GesEPOC demostró ser la guía más utilizada en neumología, con un 46,3% de médicos que utilizan GesEPOC frente a un 21,9% que utiliza las GOLD. Por el contrario, la valoración multidimensional propuesta no ha sido aceptada; de hecho se sigue clasificando mayoritariamente por función pulmonar, sin hacer demasiado uso de BODE ni BODEx¹¹.

Todo ello lleva a la actualización de 2017, en la que conviene resaltar dos puntos importantes: ¿se mantendrán los fenotipos, ese camino hacia la personalización?; ¿se puede conseguir una guía mucho más sencilla y aplicable sin perder su complejidad?

Mediante GesEPOC se dividen grupos de pacientes según el fenotipo, pero la realidad es distinta; dentro de un grupo de pacientes, puede ser que uno tenga enfisema, o ACO, o exacerbaciones. La guía de momento

identifica la característica más relevante y más tratable, configurando los grupos con base en ello¹². Probablemente el siguiente paso de las guías sea ir en esa dirección.

Otro posible salto que podrían dar las guías GesEPOC sería aumentar el conocimiento sobre el mecanismo biológico, y pasar de hablar exclusivamente de fenotipos a hacerlo de endotipos¹³. Aún no se está en condiciones de abordarlo, aunque ya existen datos en la literatura: cuando se habla de exacerbaciones existen grupos de pacientes con mecanismos biológicos distintos, como la inflamación neutrofílica (vinculada habitualmente a infección bacteriana), inflamación eosinofílica (exacerbaciones no infecciosas) o incluso pauciinflamatoria¹⁴. En 2017 las guías introducen por primera vez este concepto, aunque no establecen recomendaciones específicas.

Hay que tener en cuenta la complejidad y heterogeneidad de una enfermedad como la EPOC, pero también resulta claro que para que el diagnóstico y el tratamiento funcione es necesario simplificar. Las guías GesEPOC 2017 proponen una estratificación de riesgo: la mayor parte de enfermos tiene una EPOC sencilla que probablemente requiera un manejo más simple; por el contrario, otros pacientes requieren un enfoque mucho más preciso, e incluso hay cierto porcentaje de pacientes en el que se debe individualizar y llevar a cabo una gestión de casos. Esto ha llevado a las guías GesEPOC a retirar la clasificación de BODE y BODEx y realizar una estratificación en 2 niveles, de riesgo alto y de riesgo bajo. Ya en los pacientes de alto riesgo se tendrá que hacer una valoración multidimensional y se tendrán que mantener los fenotipos. La novedad es que para pacientes de bajo riesgo se propone un manejo sencillo y un tratamiento guiado por los síntomas.

Esta estratificación se basa en criterios sencillos (obstrucción, disnea, exacerbaciones), pero manteniendo la función pulmonar como discriminativa para considerarla de bajo o alto riesgo.

CONCLUSIONES

GesEPOC ha sido una guía innovadora con ventajas e inconvenientes.

- Es la primera guía internacional orientada hacia fenotipos.
- Incluye novedades terapéuticas: retirada de corticoides, antibióticos en fase estable, etc.
- Contiene un capítulo para el final de vida.
- Incluye nuevos conceptos como el fracaso terapéutico o la recurrencia.
- Ha contribuido a estimular el debate y conocimiento de la enfermedad.

Es una guía de reconocimiento internacional.

- Ha servido de modelo para otras guías internacionales.
- Es impulsora del concepto de fenotipo mixto (ACOS).
- Ha generado investigaciones de primer nivel.

GesEPOC es la guía más usada tanto en pacientes estables como en agudización.

Las áreas de mejora para GesEPOC 2017 son:

- Consenso GesEPOC-GEMA.
- Profundizar en el tratamiento personalizado.
- Nueva propuesta de estratificación.
- Buscar la simplificación, respetando la complejidad.

REFERENCIAS

1. Miravittles M, Soler-Cataluña JJ, Calle M, Molina J, Almagro P, Quintano JA, et al. Guía Española de la EPOC (GesEPOC). Tratamiento farmacológico de la EPOC estable. *Arch Bronconeumol* 2012;48:247-57 - Vol. 48 Núm.7. **2.** Global Initiative for Chronic Obstructive Lung Disease (GOLD). Global strategy for the diagnosis, management, and prevention of chronic obstructive pulmonary disease: revised 2011. **3.** GOLD 2017 Global Strategy for the Diagnosis, Management and Prevention of COPD. From the Global Strategy for the Diagnosis, Management and Prevention of COPD, Global Initiative for Chronic Obstructive Lung Disease (GOLD) 2017. Available from: <http://goldcopd.org>. **4.** Soler-Cataluña JJ, Cosío B, Izquierdo JL, López-Campos JL, Marín JM, Agüero R, et al. Consensus document on the overlap phenotype COPD-asthma in COPD. *Arch Bronconeumol*. 2012 Sep;48(9):331-7. Epub 2012 Feb 15. **5.** Cosío BG, Soriano JB, López-Campos JL, Calle-Rubio M, Soler-Cataluña JJ, de-Torres JP, et al. Defining the Asthma-COPD Overlap Syndrome in a COPD Cohort. *Chest*. 2016 Jan;149(1):45-52. **6.** Sin DD, Miravittles M, Mannino DM, Soriano JB, Price D, Celli BR, et al. What is asthma-COPD overlap syndrome? Towards a consensus definition from a round table discussion. *Eur Respir J*. 2016 Sep;48(3):664-73. **7.** Cosío BG, Soriano JB, López-Campos JL, Calle M, Soler JJ, de-Torres JP, et al. Distribution and Outcomes of a Phenotype-Based Approach to Guide COPD Management: Results from the CHAIN Cohort. *PLoS One*. 2016 Sep 29;11(9):e0160770. **8.** Miravittles M, Barrecheguren M, Román-Rodríguez M. Frequency and characteristics of different clinical phenotypes of chronic obstructive pulmonary disease. *Int J Tuberc Lung Dis*. 2015 Aug;19(8):992-8. **9.** Magnussen H, Disse B, Rodriguez-Roisin R, Kirsten A, Watz H, Tetzlaff K et al. Withdrawal of inhaled glucocorticoids and exacerbations of COPD. *N Engl J Med*. 2014 Oct 2;371(14):1285-94. **10.** Calverley P. Evaluating blood eosinophils and exacerbation history to predict ICS response in COPD. ERS 2016. Oral presentation OA1973. **11.** Calle Rubio M, Alcázar Navarrete B, Soriano JB, Soler-Cataluña JJ, Rodríguez González-Moro JM, Fuentes Ferrer ME, et al. Clinical audit of COPD in outpatient respiratory clinics in Spain: the EPOCONSUL study. *Int J Chron Obstruct Pulmon Dis*. 2017 Jan 25;12:417-426. **12.** Agusti A. The path to personalised medicine in COPD. *Thorax*. 2014 Sep;69(9):857-64. **13.** Woodruff PG, Agusti A, Roche N, Singh D, Martinez FJ. Current concepts in targeting chronic obstructive pulmonary disease pharmacotherapy: making progress towards personalised management. *Lancet*. 2015 May 2;385(9979):1789-98. **14.** Bafadhel M, McKenna S, Terry S, Mistry V, Reid C, Haldar P, et al. Acute exacerbations of chronic obstructive pulmonary disease: identification of biologic clusters and their biomarkers. *Am J Respir Crit Care Med*. 2011 Sep 15;184(6):662-71.

GesEPOC 2017

Estructura general y novedades

Dr. Marc Miravittles Fernández. *Hospital General Universitari, Vall d'Hebron, Barcelona*

Las aportaciones que hizo GesEPOC (Guía española de la EPOC) 2012 fueron el tratamiento por fenotipos, la inclusión del concepto de ACO (solapamiento asma-EPOC), la retirada de corticoides, los criterios de tratamiento antibiótico a largo plazo y la gravedad BODE/BODEx.

La guía GesEPOC 2017¹ ha seguido la línea de la anterior, en el sentido de que han participado 11 sociedades científicas, el Foro Español de Pacientes y el Centro Cochrane Iberoamericano.

Para que un documento sea considerado como una guía de práctica clínica se necesita determinada metodología. En el caso de GesEPOC 2017 se ha apostado por una metodología compleja, pero necesaria para sustentar algunas de las afirmaciones que se hacen. Con la metodología GRADE (*Grading the Quality of Evidence and the Assessment of Recommendations*) se realiza la recomendación después de una evaluación de la evidencia, que puede ser fuerte o débil. Cuando la recomendación es fuerte se debe a que la mayoría debe hacerlo, mientras que si es débil debe someterse a un debate (aunque también sería conveniente que la mayoría lo realizara)². Esta metodología se basa en la formulación de preguntas PICO (paciente/intervención/comparación/desenlace) que dan soporte a la mayoría de las afirmaciones que se hacen en la guía³ y que se exponen a continuación, comenzando desde la pregunta 11 ya que las 10 primeras corresponden a preguntas narrativas, no susceptibles a ser respondidas mediante metodología GRADE¹.

P11. En los pacientes con EPOC estable ¿Qué broncodilatador se debe recomendar en monoterapia?

En pacientes con EPOC que precisan un broncodilatador de larga duración en monoterapia se recomienda el tratamiento con un LAMA (recomendación débil). En pacientes sintomáticos o con una limitación al ejercicio evidente

aún tras la monoterapia broncodilatadora se debe ensayar la doble terapia broncodilatadora.

P12. En los pacientes con EPOC estable, ¿Cuándo utilizar doble broncodilatación (LABA/LAMA) frente a monoterapia broncodilatadora?

Cuando el paciente es sintomático se debe utilizar la doble broncodilatación (recomendación débil).

P13. En los pacientes con EPOC estable ¿Cuándo utilizar el tratamiento combinado (LABA/CI) frente a la doble broncodilatación (LABA/LAMA)?

En pacientes sintomáticos – a pesar de un tratamiento con un broncodilatador de acción prolongada, y en especial si presentan agudizaciones – el tratamiento con doble broncodilatación (LABA/LAMA) es de elección frente al tratamiento con LABA/CI (recomendación débil). La mayor eficacia de LABA/LAMA frente a LABA/CI en la prevención de agudizaciones se ha demostrado con indacaterol/glicopirronio frente a salmeterol/fluticasona.

P14. En los pacientes con EPOC estable, ¿Se deben usar mucolíticos en la prevención de agudizaciones?

Recomendación condicional o débil a favor de utilizarlos en pacientes con EPOC y fenotipo agudizador además de los tratamientos broncodilatadores.

P15. En los pacientes con EPOC ¿Cuándo utilizar roflumilast en la prevención de agudizaciones?

Se sugiere el uso de roflumilast, como fármaco de segunda línea para prevenir exacerbaciones, en pacientes con fenotipo agudizador, bronquitis crónica y limitación grave al flujo aéreo (recomendación débil).

P16. En los pacientes con EPOC estable, ¿cuándo utilizar antibióticos a largo plazo en la prevención de agudizaciones?

En pacientes con EPOC con fenotipo agudizador, con al menos 3 agudizaciones durante el año previo a pesar del tratamiento adecuado, se sugiere el tratamiento con macrólidos a largo plazo (recomendación débil).

P17. En los pacientes con EPOC, ¿se recomienda el uso de antibióticos en el tratamiento ambulatorio de las agudizaciones?

En los pacientes con exacerbación de la EPOC con sospecha de infección, definida por la presencia de esputo purulento o cambios en el color del esputo, se sugiere la administración de antibióticos orales (recomendación débil).

P18. En pacientes con EPOC hospitalizados, ¿se recomienda realizar tratamientos de deshabituación tabáquica en un contexto de agudización de la EPOC?

Se sugiere iniciar la terapia de deshabituación tabáquica durante la hospitalización por agudización de la EPOC (recomendación débil).

P19. En pacientes con EPOC hospitalizados, ¿se recomienda administrar corticoides por vía intravenosa frente a corticoides por vía oral para el tratamiento de las exacerbaciones?

Si el paciente tolera la vía oral y requiere la administración de corticoides sistémicos se sugiere utilizar preferentemente la vía oral (recomendación débil).

P20. En pacientes con un episodio de exacerbación de la EPOC, ¿se recomienda la hospitalización a domicilio como alternativa a la atención convencional?

Se recomienda la opción de hospitalización a domicilio en aquellos centros en los que dispongan de esta estructura (recomendación débil).

P21. En pacientes con EPOC hospitalizados con una agudización de la EPOC, ¿se recomienda la rehabilitación pulmonar temprana frente a la atención habitual?

Se sugiere iniciar un programa de rehabilitación pulmonar tras el alta en los pacientes que han sido hospitalizados por una exacerbación de la EPOC (recomendación débil).

P22. En pacientes hospitalizados con una exacerbación de la EPOC ¿se recomienda el uso de la ventilación no invasiva frente a la atención habitual?

Se recomienda iniciar la ventilación no invasiva en pacientes con EPOC que cursan con insuficiencia respiratoria hipercápnica y acidosis respiratoria moderada a pesar de tratamiento médico óptimo (recomendación fuerte).

En cuanto a las preguntas narrativas, estas serían¹:

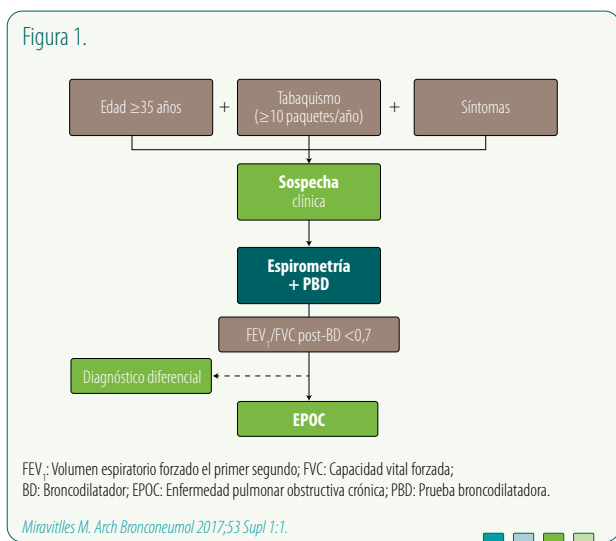
- ¿Cuál es la estrategia más eficiente para mejorar la detección precoz de la EPOC?
- ¿Cuál es el mejor esquema de estratificación?
- ¿Cuáles son los componentes de los modelos de atención integrada?
- ¿Cuáles son los componentes básicos de un programa de educación terapéutica estructurada?
- ¿Cómo diagnosticar el solapamiento asma-EPOC?
- ¿Qué comorbilidades deben evaluarse en la EPOC?
- ¿Cómo se debe tratar el tabaquismo en la EPOC?
- ¿Cómo prescribir actividad física en la EPOC?
- ¿Cuándo hay que prescribir rehabilitación pulmonar en la EPOC?
- ¿Cómo tratar la EPOC al final de la vida?

Aunque lo que más se conoce de la GesEPOC es el tratamiento farmacológico en fase estable, la verdad es que la guía cubre un amplio espectro de características y de actuaciones.

La EPOC se define como una enfermedad respiratoria caracterizada por síntomas persistentes y limitación crónica al flujo aéreo, causada principalmente por el tabaco¹.

Para el diagnóstico no ha cambiado nada, se tiene en cuenta edad, tabaquismo y síntomas, tal y como se desarrolla en la **figura 1**¹. Otros aspectos que se tienen en cuenta en las preguntas narrativas están relacionados con la rehabilitación pulmonar más allá del ejercicio (incluyendo aquellos que tienen que ver con la rehabilitación, como cuándo hacerla, de qué manera, etc.), con los programas de atención integral del paciente con EPOC, modelos de atención a pacientes crónicos o el tratamiento en el final de la vida¹.

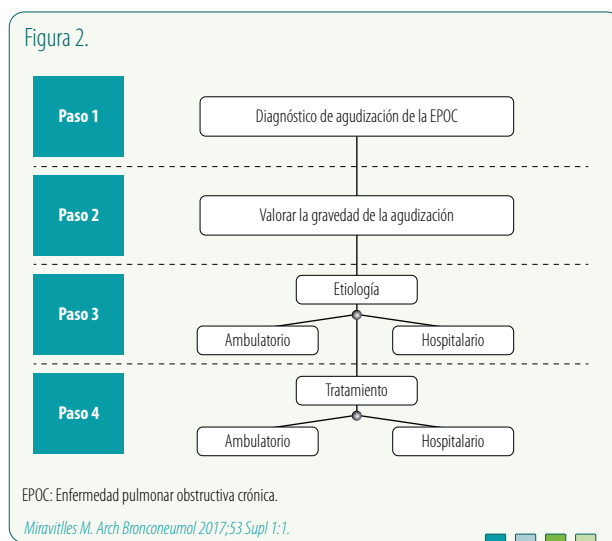
En cuanto a la EPOC agudizada también ha cambiado poco con respecto a las guías de 2012. Las guías incluyen las diferentes definiciones de agudización, los cuatro pasos en la actuación del paciente con EPOC agudizada (**Figura 2**) incluyendo la importancia del diagnóstico di-



ferencial y los algoritmos que clasifican las agudizaciones según los diferentes estados de gravedad¹.

Con respecto a la EPOC estable, es aquí donde las guías GesEPOC han sufrido los cambios más significativos con respecto a la versión de 2012, si bien respetando la idea del tratamiento por fenotipos. En pacientes con riesgo bajo el tratamiento debe ser guiado por síntomas, mientras que en pacientes con riesgo alto hay que realizar el tratamiento guiado por fenotipo. **Se considera de riesgo bajo un paciente con una función pulmonar no muy alterada, con poca repercusión sintomática y pocas exacerbaciones.** Por el contrario, **se considera de riesgo alto si cumple al menos uno de los siguientes criterios: mala función pulmonar, más síntomas, agudizaciones frecuentes.** Las pruebas a realizar son las básicas en aquellos pacientes de riesgo bajo (espirometría forzada, radiografía de tórax, saturación arterial de oxígeno, analítica básica con alfa-1 antitripsina), mientras que en pacientes de riesgo alto a todas estas pruebas diagnósticas habría que añadir: volúmenes pulmonares, prueba de esfuerzo, radiografía de tórax, identificación de fenotipo clínico y precisar el riesgo pronóstico mediante los índices multidimensionales BODE o BODEx¹.

En cuanto a las estrategias terapéuticas siempre se recomienda en primer lugar la deshabituación tabáquica, también educación terapéutica mediante programas estructurados, actividad física, vacunación, tratamiento farmacológico con broncodilatadores y tratamiento de las comorbilidades. Estas son las estrategias recomendadas para pacientes de riesgo bajo, en los de riesgo alto a todas estas estrategias habría que añadir el tratamiento



farmacológico guiado por fenotipo y el tratamiento no farmacológico mediante rehabilitación respiratoria, así como valorar en aquellos pacientes que cumplan con los criterios el uso de oxigenoterapia y ventilación no invasiva.

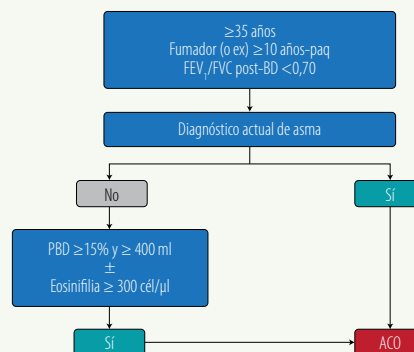
Los fenotipos no han cambiado, son los 4 que ya se mencionaban en 2012: agudizador con enfisema, agudizador con bronquitis crónica, no agudizador y fenotipo mixto (ACO). Como se puede observar en la **figura 3**, sí ha cambiado el diagnóstico de ACO, debido al consenso llevado a cabo con GEMA (Guía Española para el Manejo del Asma)⁴. Pero lo que verdaderamente ha cambiado en esta versión 2017 ha sido el algoritmo (**Figura 4**): si se divide a los pacientes según riesgo bajo y alto, es porque existe evidencia derivada de las preguntas PICO de que estos pacientes deben tener un tratamiento distinto. **El paciente de riesgo bajo debe ser manejado con broncodilatadores, más específicamente un LAMA** (ya que existe evidencia de que LAMA es superior a LABA). **Si a pesar del tratamiento con LAMA, por cuestiones de demanda o características particulares, el paciente de riesgo bajo necesita algo más, entonces podrá aumentar a LAMA+LABA.** Si el paciente es de riesgo alto hay que realizar un tratamiento orientado a fenotipo, ya que no todos los pacientes de riesgo alto son iguales ni todos tienen el mismo motivo para serlo: puede haber pacientes de riesgo alto no agudizadores (con mucha disnea y/o mala función pulmonar), agudizadores con bronquitis crónica o con enfisema (que tendrán unas características diferentes) o que tienen un ACO. **Como tratamiento de primera línea todos los grupos de riesgo alto menos ACO recibirán LABA/LAMA (ya no hay lugar para los bronco-**

dilatadores en monoterapia). De segunda línea, los no agudizadores no tienen indicación ni de corticoide ni de macrólidos ni de mucolíticos, por lo que se recomienda teofilina; en el fenotipo ACO se pasaría a una terapia triple con LABA+corticoide+LAMA. En agudizadores con enfisema o bronquitis crónica la elección es más compleja y se tendrá que realizar un tratamiento individualizado; existen diferentes opciones sin un orden de preferencia establecida según cada paciente y según criterios médicos (incluso se pueden realizar combinaciones): corticoides inhalados, mucolíticos, macrólidos, teofilina o roflumilast¹.

En cuanto a la retirada de corticoides, que ya aparecía en la guía de 2012, ahora existen más evidencias que han llevado a una recomendación más ajustada. Deben retirarse cuando los corticoides inhalados no están indicados y cuando el paciente tiene un FEV₁ <50% y efectos adversos (además de no haber tenido agudizaciones el año previo). Conviene recordar que se excluye a los pa-

cientes que tienen <300 eosinófilos/ μ l, ya que se considera que tienen un ACO¹.

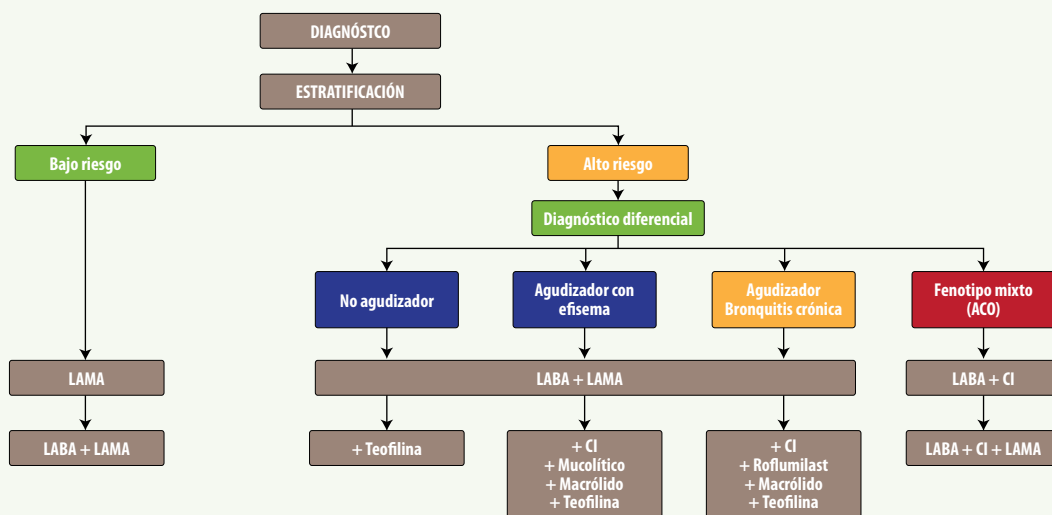
Figura 3. GesEPOC: Valoración multidimensional de gravedad



GesEPOC: Guía española de EPOC; GEMA: Guía española para el manejo del asma; ACO: Solapamiento asma-EPOC; FEV₁: Volumen espiratorio forzado en el primer segundo; FVC: Capacidad vital forzada; BD: Broncodilatador; PBD: Prueba broncodilatadora.

Plaza Y, et al. Arch Bronconeumol. 2017 May 08.

Figura 4.



ACO: Solapamiento asma-EPOC; LABA: Beta-2 agonista de larga duración; LAMA: Anticolinérgico de larga duración; CI: Corticoide inhalado.

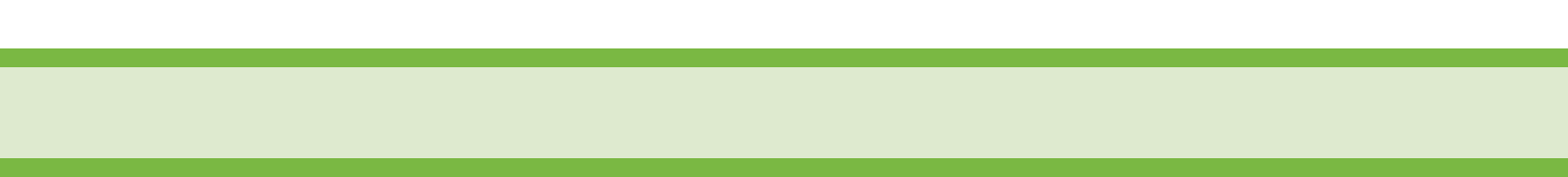
Miravittles M. Arch Bronconeumol 2017;53 Supl 1:1.

CONCLUSIONES⁵

- GesEPOC 2017 supone una aproximación más individualizada al tratamiento de la EPOC, según las características clínicas y el nivel de riesgo de los pacientes.
- Para evaluar el nivel de riesgo, en la actualización de 2017 se ha sustituido la clasificación de gravedad inicial por una más sencilla: bajo o alto riesgo. En esta división se tiene en cuenta el FEV₁ posbroncodilatador, el grado de disnea (mediante escala mMRC) y la presencia de agudizaciones.
- En los pacientes de alto riesgo es preciso conocer el fenotipo clínico, ya que según el mismo habrá de seguir un tratamiento diferente y específico.
- Los fenotipos clínicos se mantienen respecto a la versión anterior: no agudizador, EPOC-asma (ACO), agudizador con enfisema y agudizador con bronquitis crónica.
- **La base del tratamiento farmacológico de la EPOC es la broncodilatación, siendo el único tratamiento recomendado en pacientes de bajo riesgo. En pacientes de alto riesgo la doble terapia broncodilatadora (LABA+LAMA) es el primer escalón terapéutico y se añadirán otros fármacos dependiendo del fenotipo clínico del paciente.**
- **El tratamiento del fenotipo no agudizador se basa en el uso de broncodilatadores de larga duración (BDLD) solos o en combinación.**
- **El tratamiento del ACO se basa en la utilización de BDLT combinados con CI.**
- **El tratamiento del fenotipo agudizador con enfisema se basa en la doble broncodilatación (LABA+LAMA) pudiendo añadir CI o teofilina según la gravedad.**
- **El tratamiento de primera elección del fenotipo agudizador con bronquitis crónica es la doble broncodilatación (LABA+LAMA), a la que se puede añadir según la gravedad: CI, inhibidores de la fosfodiesterasa 4, mucolíticos o antioxidantes y, en casos especiales, antibióticos de forma preventiva.**
- La información que aparece en GesEPOC 2017 se sustenta mediante metodología GRADE, basada en la formulación de preguntas PICO.

REFERENCIAS

1. Miravittles M. Guía de Práctica Clínica para el Diagnóstico y Tratamiento de Pacientes con Enfermedad Pulmonar Obstructiva Crónica (EPOC) – Guía Española de la EPOC (GesEPOC). Versión 2017. *Arch Bronconeumol* 2017;53 (Supl 1): 1-64.
2. Alonso-Coello P, Rigau D, Sanabria AJ, Plaza V, Miravittles M, Matinez L. Quality and strength: The GRADE system for formulating recommendations in clinical practice guidelines. *Arch Bronconeumol*. 2013;49(6):261–267.
3. Guía Española de la EPOC: GesEPOC 2017. Evaluación de la evidencia y recomendaciones. Preguntas PICO. *Arch Bronconeumol* 2017;52 (Supl 1): 1-72.
4. Plaza V, Álvarez F, Calle M, Casanova C, Cosío BG, López-Viña A, et al. Consenso Sobre El Solapamiento De Asma Y EPOC (ACO) Entre La Guía Española De La EPOC (GesEPOC) Y La Guía Española Para El Manejo Del Asma (GEMA). *Arch Bronconeumol*. 2017 May 08.
5. Miravittles M, Soler-Cataluña JJ, Calle M, Molina J, Almagro P, Quintano JA, et al. Guía española de la enfermedad pulmonar obstructiva crónica (GesEPOC) 2017. Tratamiento farmacológico en fase estable. *Arch Bronconeumol*. 2017;53(6):324–335





▼ Este medicamento está sujeto a seguimiento adicional, lo que agilizará la detección de nueva información sobre su seguridad. Se invita a los profesionales sanitarios a notificar las sospechas de reacciones adversas. Ver la sección 4.8, en la que se incluye información sobre cómo notificarlas. **1. NOMBRE DEL MEDICAMENTO** Xoterna Breezhaler 85 microgramos/43 microgramos polvo para inhalación (cápsula dura). **2. COMPOSICIÓN CUALITATIVA Y CUANTITATIVA** Cada cápsula contiene 143 µg de maleato de indacaterol equivalente a 110 µg de indacaterol y 63 µg de bromuro de glicopirronio equivalente a 50 µg de glicopirronio. Cada dosis liberada (la dosis que libera la boquilla del inhalador) contiene 110 µg de maleato de indacaterol equivalente a 85 µg de indacaterol y 54 µg de bromuro de glicopirronio equivalente a 43 µg de glicopirronio. **Excipiente(s) con efecto conocido:** Cada cápsula contiene 23,5 mg de lactosa (como monohidrato). Para consultar la lista completa de excipientes, ver sección 6.1. **3. FORMA FARMACÉUTICA** Polvo para inhalación (cápsula dura) Cápsulas con tapa de color amarillo transparente

▼ y cuerpo incoloro transparente conteniendo un polvo blanco o casi blanco, con el código «GP110.50» del producto impreso en azul bajo dos barras azules en el cuerpo y el logo de la compañía (¶) impreso en negro en la tapa. **4. DATOS CLÍNICOS 4.1 Indicaciones terapéuticas** 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). **4.2 Posología y forma de administración** Posología La dosis recomendada consiste en la inhalación del contenido de una cápsula una vez al día, utilizando el inhalador de Xoterna Breezhaler. Se recomienda que Xoterna Breezhaler se administre a la misma hora cada día. Si se olvida una dosis, se debe administrar tan pronto como sea posible en el mismo día. Se debe indicar a los pacientes que no se administren más de una dosis al día. **Poblaciones especiales** **Pacientes de edad avanzada** Xoterna Breezhaler puede utilizarse a la dosis recomendada en pacientes de edad avanzada (a partir de 75 años de edad). **Insuficiencia renal** Xoterna Breezhaler puede utilizarse a la dosis recomendada en pacientes con insuficiencia renal de leve a moderada. En pacientes con insuficiencia renal grave o enfermedad renal terminal que requieren diálisis, debe utilizarse únicamente si el beneficio esperado supera el riesgo potencial (ver secciones 4.4 y 5.2). **Insuficiencia hepática** Xoterna Breezhaler se puede utilizar a la dosis recomendada en pacientes con insuficiencia hepática de leve a moderada. No se dispone de datos sobre el uso de Xoterna Breezhaler en pacientes con insuficiencia hepática grave, por lo tanto se debe tener precaución en estos pacientes (ver sección 5.2). **Población pediátrica** No existe una recomendación de uso específica para Xoterna Breezhaler en la población pediátrica (menores de 18 años) para la indicación de EPOC. No se ha establecido la seguridad y eficacia de Xoterna Breezhaler en niños. No se dispone de datos. **Forma de administración** Para vía inhalatoria exclusivamente. Las cápsulas no deben tragarse. Las cápsulas deben administrarse únicamente con la ayuda del inhalador de Xoterna Breezhaler (ver sección 6.6). Se debe instruir a los pacientes sobre como administrar el medicamento correctamente. A los pacientes que no presenten mejoría en la respiración se les debe preguntar si están tragando el medicamento en lugar de inhalándolo. Para consultar las instrucciones de uso del medicamento antes de la administración, ver sección 6.6. **4.3 Contraindicaciones** Hipersensibilidad a los principios activos o a alguno de los excipientes incluidos en la sección 6.1. **4.4 Advertencias y precauciones especiales de empleo** Xoterna Breezhaler no se debe administrar conjuntamente con medicamentos que contienen otros agonistas beta-adrenérgicos de larga duración o antagonistas muscarínicos de larga duración, grupos farmacoterapéuticos a los que pertenecen los componentes de Xoterna Breezhaler (ver sección 4.5). **Asma** Xoterna Breezhaler no se debe utilizar para el tratamiento del asma debido a la ausencia de datos en esta indicación. Los agonistas beta₂-adrenérgicos de larga duración pueden aumentar el riesgo de acontecimientos adversos graves, incluyendo muertes, relacionados con el asma, cuando se utilizan para el tratamiento del asma. **No para uso agudo** Xoterna Breezhaler no está indicado para el tratamiento de episodios agudos de broncoespasmo. **Hipersensibilidad relacionada con indacaterol** Se han notificado reacciones de hipersensibilidad inmediatas tras la administración de indacaterol, uno de los componentes de Xoterna Breezhaler. Si se producen signos que sugieran una reacción alérgica (en particular, dificultad para respirar o tragar, hinchazón de la lengua, labios y cara, urticaria, erupción cutánea), se debe interrumpir inmediatamente el tratamiento e instaurar una terapia alternativa. **Broncoespasmo paradójico** Al igual que con otros tratamientos inhalatorios, la administración de Xoterna Breezhaler puede producir broncoespasmo paradójico que puede ser potencialmente mortal. Si esto ocurre, se debe interrumpir inmediatamente el tratamiento e instaurar una terapia alternativa. **Efectos anticolinérgicos relacionados con glicopirronio** **Glaucoma de ángulo estrecho** No se dispone de datos en pacientes con glaucoma de ángulo estrecho, por lo tanto, Xoterna Breezhaler se debe utilizar con precaución en estos pacientes. Se debe informar a los pacientes a cerca de los signos y síntomas del glaucoma de ángulo estrecho agudo y de que deben interrumpir el uso de Xoterna Breezhaler si se desarrolla alguno de estos signos o síntomas. **Retención urinaria** No se dispone de datos en pacientes con retención urinaria, por lo tanto, Xoterna Breezhaler se debe utilizar con precaución en estos pacientes. **Pacientes con insuficiencia renal grave** En pacientes con insuficiencia renal de leve a moderada se observó un aumento promedio moderado en la exposición sistémica total (AUC₀₋₂₄) a glicopirronio de hasta 1,4 veces y de hasta 2,2 veces en pacientes con insuficiencia renal grave y enfermedad renal terminal. En pacientes con insuficiencia renal grave (tasa de filtración glomerular estimada inferior a 30 ml/min/1,73 m²), incluyendo los de enfermedad renal terminal, que requieren diálisis, Xoterna Breezhaler debe utilizarse únicamente si el beneficio esperado supera el riesgo potencial (ver sección 5.2). Se debe monitorizar estrechamente a estos pacientes por la posible aparición de reacciones adversas. **Efectos cardiovasculares** Xoterna Breezhaler debe utilizarse con precaución en pacientes con trastornos cardiovasculares (insuficiencia coronaria, infarto agudo de miocardio, arritmias cardíacas, hipertensión). Los agonistas beta₂-adrenérgicos pueden producir efectos cardiovasculares clínicamente significativos en algunos pacientes, determinado por el incremento de la frecuencia del pulso, la presión sanguínea y/o los síntomas. Si aparecen estos efectos con este medicamento, puede ser necesario interrumpir el tratamiento. Se ha notificado, asimismo, que los agonistas beta-adrenérgicos producen alteraciones en el electrocardiograma (ECG), como el aplanamiento de la onda T, prolongación del intervalo QT y depresión del segmento ST, si bien se desconoce la significación clínica de estos hallazgos. Por lo tanto, los agonistas beta₂-adrenérgicos de larga duración se deben utilizar con precaución en pacientes con conocimiento o sospecha de prolongación del intervalo QT o tratados con medicamentos que afectan al intervalo QT. Los pacientes con cardiopatía isquémica inestable, insuficiencia ventricular izquierda, antecedentes de infarto de miocardio, arritmia (excluyendo fibrilación atrial estable crónica), antecedentes de síndrome de QT largo o aquellos con prolongación del intervalo QTc (>450 ms) (método Fridericia), se excluyeron de los ensayos clínicos, y por lo tanto, no se dispone de experiencia en este grupo de pacientes. Xoterna Breezhaler debe utilizarse con precaución en este grupo de pacientes. **Hipocaliemia** Los agonistas beta₂-adrenérgicos pueden inducir en algunos pacientes una hipocaliemia significativa, capaz de provocar efectos adversos cardiovasculares. El descenso del potasio sérico es generalmente transitorio y no requiere administrar suplementos. En pacientes con EPOC grave, la hipocaliemia puede acentuarse por la hipoxia y por el tratamiento concomitante, lo que puede aumentar la susceptibilidad a las arritmias cardíacas (ver sección 4.5). No se han observado efectos clínicamente relevantes de hipocaliemia en los ensayos clínicos de Xoterna Breezhaler a la dosis terapéutica recomendada (ver sección 5.1). **Hiper glucemia** La inhalación de dosis elevadas de agonistas beta₂-adrenérgicos puede inducir un aumento de la glucosa plasmática. Tras el inicio del tratamiento con Xoterna Breezhaler, deben vigilarse estrechamente los niveles de glucosa en sangre en pacientes diabéticos. Durante ensayos clínicos de larga duración, la mayoría de los pacientes tratados con Xoterna Breezhaler experimentaron alteraciones clínicamente considerables de la glucemia (4,9%) a la dosis recomendada comparado con placebo (2,7%). No se ha investigado el uso de Xoterna Breezhaler en pacientes con diabetes mellitus no controlada. **Alteraciones generales** 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 beta₂-adrenérgicos. **Excipientes** Los pacientes con intolerancia hereditaria a galactosa, insuficiencia de lactasa de Lapp o problemas de absorción de glucosa o galactosa no deben tomar este medicamento. **4.5 Interacción con otros medicamentos y otras formas de interacción** La administración concomitante de indacaterol y glicopirronio por vía inhalatoria oral, en condiciones de estado estacionario de ambos componentes, no afectó a la farmacocinética de cada uno de ellos. No se realizaron estudios de interacción específicos con Xoterna Breezhaler. La información sobre el potencial de interacciones está basada en el potencial de cada uno de sus dos componentes. **Uso concomitante no recomendado** **Bloqueantes beta-adrenérgicos** Los bloqueantes beta-adrenérgicos pueden debilitar o antagonizar el efecto de los agonistas beta₂-adrenérgicos. Por ello, Xoterna Breezhaler no debe administrarse junto con bloqueantes beta-adrenérgicos (incluidos colirios) a menos que su uso esté claramente justificado. Cuando sean necesarios, es preferible utilizar bloqueantes beta-adrenérgicos cardioselectivos, aunque éstos también deben administrarse con precaución. **Anticolinérgicos** No se ha estudiado la administración concomitante de Xoterna Breezhaler con otros medicamentos conteniendo anticolinérgicos y por lo tanto, no está recomendada (ver sección 4.4). **Agentes simpaticomiméticos** La administración concomitante de otros agentes simpaticomiméticos (solos o como integrantes de un tratamiento de combinación) puede potenciar los acontecimientos adversos de indacaterol (ver sección 4.4). **Precaución necesaria con el uso concomitante** **Tratamiento hipocaliémico** La administración concomitante de tratamiento hipocaliémico con derivados de la metilxantina, corticoides o diuréticos no ahorradores de potasio pueden intensificar el posible efecto hipocaliémico de los agonistas beta₂-adrenérgicos, por lo tanto se debe utilizar con precaución (ver sección 4.4). **Para tener en cuenta con el uso concomitante** **Interacciones asociadas al metabolismo y a transportadores** La inhibición de los agentes principales del metabolismo de indacaterol, CYP3A4 y la glicoproteína P (P-gp) aumenta hasta dos veces la exposición sistémica del fármaco. La magnitud de la exposición aumenta debido a las interacciones, si bien no afecta a la seguridad de acuerdo con la experiencia adquirida con el tratamiento con indacaterol en los ensayos clínicos de hasta un año de duración y utilizando dosis de hasta el doble de la dosis máxima recomendada de indacaterol. **Cimetidina u otros inhibidores del transportador de cationes orgánicos** En un ensayo clínico en voluntarios sanos, la cimetidina, un inhibidor del transportador de cationes orgánicos, la cual se cree que contribuye a la excreción renal del glicopirronio, incrementó la exposición total (AUC) a glicopirronio en un 22% y disminuyó el aclaramiento renal en un 23%. En base a la magnitud de estos cambios, no se espera una interacción de los fármacos clínicamente relevante cuando el glicopirronio se administra conjuntamente con cimetidina u otros inhibidores del transportador de cationes orgánicos. **4.6 Fertilidad, embarazo y lactancia** **Embarazo** No existen datos sobre la utilización de Xoterna Breezhaler en mujeres embarazadas. Los estudios en animales no sugieren efectos perjudiciales directos ni indirectos en términos de toxicidad para la reproducción a una exposición clínicamente relevante (ver sección 5.3). El indacaterol puede inhibir el parto debido al efecto relajante sobre el músculo liso uterino. Por lo tanto, Xoterna Breezhaler debe utilizarse únicamente durante el embarazo si el beneficio esperado para el paciente justifica el riesgo potencial para el feto. **Lactancia** Se desconoce si indacaterol, glicopirronio y sus metabolitos se excretan en la leche materna. Los datos farmacocinéticos/toxicológicos disponibles muestran que indacaterol, glicopirronio y sus metabolitos se excretan en la leche de ratas lactantes. Únicamente se debe considerar el uso de Xoterna Breezhaler por mujeres en periodo de lactancia, si el beneficio esperado para la mujer es mayor que cualquier posible riesgo para el lactante (ver sección 5.3). **Fertilidad** Los estudios de reproducción y otros datos en animales no indican ningún problema con respecto a la fertilidad en machos o hembras. **4.7 Efectos sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas** La influencia de este medicamento sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas es nula o insignificante. Sin embargo, la aparición de mareo puede influir sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas (ver sección 4.8). **4.8 Reacciones adversas** La presentación del perfil de seguridad está basada en la experiencia con Xoterna Breezhaler y los componentes individuales. **Resumen del perfil de seguridad** La experiencia de seguridad con Xoterna Breezhaler comprende hasta 15 meses de exposición a la dosis terapéutica recomendada. Xoterna Breezhaler mostró un perfil de reacciones adversas similar a los componentes individuales. Como contiene indacaterol y glicopirronio, se puede esperar en la combinación, el tipo y gravedad de las reacciones adversas asociadas con cada uno de estos componentes. El perfil de seguridad se caracteriza por los síntomas beta-adrenérgicos y anticolinérgicos típicos relacionados con los componentes individuales de la combinación. Otras reacciones adversas más frecuentes relacionadas con el producto (notificadas al menos el 3% de los pacientes para Xoterna Breezhaler y también superior a placebo) fueron tos, rinitis, faringitis y cefalea. **Tabla de reacciones adversas** Las reacciones adversas notificadas durante los seis primeros meses de dos ensayos clínicos pivoteales de Fase III de 6 y 12 meses de duración (base de datos central de seguridad de 6 meses) se enumeran según la clasificación de órganos del sistema MedDRA. Dentro de cada clase de órganos del sistema, las reacciones adversas se clasifican por frecuencias, incluyendo primero las más frecuentes. Dentro de cada grupo de frecuencias, las reacciones adversas se especifican por orden decreciente de gravedad. Además, la correspondiente categoría de frecuencia para cada reacción adversa se basa en la siguiente convención: muy frecuentes (≥1/10); frecuentes (≥1/100 a <1/10); poco frecuentes (≥1/1.000 a <1/100); raras (≥1/10.000 a <1/1.000); muy raras (<1/10.000); frecuencia no conocida (no puede estimarse a partir de los datos disponibles). **Tabla 1 Reacciones adversas**

ciones adversas. Infecciones e infestaciones. Infección de las vías respiratorias altas. Muy frecuente. Rinofaringitis. Frecuente. Infección del tracto urinario. Frecuente. Sinusitis. Frecuente. Rinitis. Frecuente. **Trastornos del sistema inmunológico.** Hipersensibilidad. Frecuente. Angiodema². Poco frecuente. **Trastornos del metabolismo y de la nutrición.** Hiperglucemia y diabetes mellitus. Frecuente. **Trastornos psiquiátricos.** Poco frecuente. Insomnio. Poco frecuente. **Trastornos del sistema nervioso.** Mareo. Frecuente. Cefalea. Frecuente. Parestesia. Rara. **Trastornos oculares.** Poco frecuente. Glaucoma¹. **Trastornos cardíacos.** Isquemia coronaria. Poco frecuente. Fibrilación auricular. Poco frecuente. Taquicardia. Poco frecuente. Palpitaciones. Poco frecuente. **Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos.** Tos. Frecuente. Dolor orofaríngeo incluyendo irritación de garganta. Frecuente. Broncoespasmo paradójico³. Poco frecuente. Epistaxis. Poco frecuente. **Trastornos gastrointestinales.** Dispepsia. Frecuente. Caries dental. Frecuente. Gastroenteritis. Poco frecuente. Sequedad bucal. Poco frecuente. **Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo.** Prurito/erupción cutánea. Poco frecuente. **Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conjuntivo.** Dolor musculoesquelético. Poco frecuente. Espasmos musculares. Poco frecuente. Mialgia. Poco frecuente. Dolor en las extremidades. Poco frecuente. **Trastornos renales y urinarios.** Obstrucción de la vejiga y retención urinaria. Frecuente. **Trastornos generales y alteraciones en el lugar de administración.** Pirexia¹. Frecuente. Dolor torácico². Frecuente. Edema periférico². Poco frecuente. Fatiga². Poco frecuente. ¹Reacción adversa observada con Xoterna Breezhaler, pero no con los componentes individuales. ²Informes recibidos de la experiencia post-comercialización; sin embargo, las frecuencias se han calculado en base a los datos de los ensayos clínicos. **Descripción de reacciones adversas seleccionadas** La tos se observó de forma frecuente, pero por lo general era de intensidad leve. **Notificación de sospechas de reacciones adversas** Es importante notificar sospechas de reacciones adversas al medicamento tras su autorización. Ello permite una supervisión continuada de la relación beneficio/riesgo del medicamento. Se invita a los profesionales sanitarios a notificar las sospechas de reacciones adversas a través del Sistema Español de Farmacovigilancia de medicamentos de Uso Humano: <https://www.notificaram.es>. **4.9 Sobre dosis** No existe información acerca de la sobre dosisificación clínicamente relevante con Xoterna Breezhaler. Una sobre dosis puede producir de forma exagerada los efectos típicos de los estimulantes beta₂-adrenérgicos, es decir, taquicardia, temblor, palpitaciones, cefalea, náuseas, vómitos, mareo, arritmias ventriculares, acidosis metabólica, hipocaliemia e hiperglucemia o puede inducir efectos anticolinérgicos, como aumento de la presión intraocular (causando dolor, problemas en la visión o enrojecimiento de los ojos), estreñimiento o dificultades en la micción. Está indicado prescribir tratamiento sintomático y de soporte. En los casos graves, se debe hospitalizar al paciente. Se debe considerar la posibilidad de emplear betabloqueantes cardioselectivos para tratar los efectos beta₂-adrenérgicos, pero sólo bajo la supervisión de un médico y con suma precaución ya que los bloqueantes beta-adrenérgicos pueden provocar broncoespasmo. **6. DATOS FARMACÉUTICOS 6.1 Lista de excipientes** **Contenido de la cápsula** Lactosa monohidrato Estearato de magnesio **6.2 Incompatibilidades** No procede. **6.3 Período de validez** 2 años Se debe desechar cada inhalador después de 30 días de uso. **6.4 Precauciones especiales de conservación** No conservar a temperatura superior a 25°C. Las cápsulas deben conservarse siempre en el blister original para protegerlas de la humedad y extraerlas sólo inmediatamente antes de usar. **6.5 Naturaleza y contenido del envase** El inhalador de Xoterna Breezhaler es de dosis única. El cuerpo del inhalador y el capuchón están fabricados con acrilonitrilo butadieno estireno, los pulsadores están fabricados con metil metacrilato acrilonitrilo butadieno estireno. Las agujas y muelles son de acero inoxidable. Blister unidosis perforado de PA/Alu/PVC - Alu Envase unitario conteniendo 6x1, 12x1 o 30x1 cápsulas duras, junto con un inhalador. Envase múltiple conteniendo 90 (3 envases de 30x1) cápsulas duras y 3 inhaladores. Envase múltiple conteniendo 96 (4 envases de 24x1) cápsulas duras y 4 inhaladores. Envase múltiple conteniendo 150 (25 envases de 6x1) cápsulas duras y 25 inhaladores. Puede que solamente estén comercializados algunos tamaños de envases. **6.6 Precauciones especiales de eliminación y otras manipulaciones** Debe utilizarse el inhalador que se proporciona con cada nueva prescripción. Se debe desechar cada inhalador después de 30 días de uso. **Instrucciones de uso y manipulación** **Cómo usar su inhalador. Retire el capuchón. Abra el inhalador:** Sujete firmemente la base del inhalador e incline la boquilla. De esta manera se abrirá el inhalador. **Prepare la cápsula:** separe uno de los blísteres de la tira de blister rasgando por la línea de perforación. Coja un blister y despegue la lámina protectora para exponer la cápsula. No presione la cápsula a través de la lámina. **Extraiga una cápsula:** las cápsulas deben conservarse siempre en el blister y extraerlas sólo inmediatamente antes de usar. Con las manos secas, extraiga una cápsula del blister. No trague la cápsula. **Introduzca la cápsula:** Introduzca la cápsula en el compartimiento para la cápsula. **no coloque nunca una cápsula directamente en la boquilla. Cierre el inhalador:** Cierre el inhalador hasta que oiga un «clic». **Perfore la cápsula.** Sujete el inhalador en posición vertical con la boquilla hacia arriba. Perfore la cápsula presionando firmemente ambos pulsadores al mismo tiempo. **Realice esta operación sólo una vez.** Deberá oír un «clic» en el momento en que se perfore la cápsula. **Suelte completamente los pulsadores. Espire:** antes de introducir la boquilla en su boca, espire completamente. **No sople dentro de la boquilla. Inhale el medicamento:** Para inhalar el medicamento profundamente en sus vías respiratorias: sujete el inhalador como se muestra en la figura. Los pulsadores deben quedar situados a la derecha e izquierda. No presione los pulsadores. Introduzca la boquilla en su boca y cierre los labios firmemente en torno a ella. Inspire de forma rápida y constante y tan profundamente como pueda. **No presione los pulsadores. Nota:** cuando inspire a través del inhalador, la cápsula girará en la cámara y usted deberá oír un zumbido. Notará un gusto dulce cuando el medicamento penetre en sus pulmones. **Si no oye un zumbido:** la cápsula puede estar atascada en el compartimiento. Si esto ocurre: abra el inhalador y libere la cápsula con cuidado dando golpecitos en la base del mismo. **No presione los pulsadores.** inhale el medicamento de nuevo repitiendo los pasos 9 y 10. **Contenga la respiración: después de que haya inhalado el medicamento: contenga la respiración** durante un mínimo de 5-10 segundos o todo lo posible mientras no le resulte incomodo, al tiempo que extrae el inhalador de la boca. Seguidamente espire. Abra el inhalador para comprobar si queda polvo en la cápsula. **Si queda polvo en la cápsula:** cierre el inhalador. repita los pasos 9 a 12. La mayoría de las personas son capaces de vaciar la cápsula en una o dos inhalaciones. **Información adicional.** Algunas personas ocasionalmente pueden toser al poco de inhalar un medicamento. En caso de que le ocurra, no se preocupe. Si la cápsula está vacía, es que ha recibido suficiente cantidad de su medicamento. **Después de que haya acabado de tomar su dosis diaria de Xoterna Breezhaler:** abra de nuevo la boquilla, y elimine la cápsula vacía extrayéndola del compartimiento para la cápsula. Coloque la cápsula vacía en la basura de su casa. Cierre el inhalador y coloque de nuevo el capuchón. **No conserve cápsulas sin perforar en el inhalador.** **7. TITULAR DE LA AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN** Novartis Europharm Limited Frimley Business Park Camberley GU16 7SR Reino Unido **8. NÚMERO(S) DE AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN** EU/1/13/863/001-006 **9. FECHA DE LA PRIMERA AUTORIZACIÓN/RENOVACIÓN DE LA AUTORIZACIÓN** 19 septiembre 2013 **10. FECHA DE LA REVISIÓN DEL TEXTO** 11/2016 La información detallada de este medicamento está disponible en la página web de la Agencia Europea de Medicamentos <http://www.ema.europa.eu>. **11. PRECIO Y CONDICIONES DE PRESCRIPCIÓN Y DISPENSACIÓN.** Xoterna Breezhaler 85 microgramos/43 microgramos (30 cápsulas + inhalador) PVP(IVA): 86,02 Euros. Medicamento sujeto a prescripción médica. Reembolsado por el Sistema Nacional de Salud con aportación reducida.

1. Wedzicha JA, Banerji D, Chapman K, Vestbo J, Roche N, Ayers T, et al. Indacaterol-Glycopyrronium versus Salmeterol-Fluticasone for COPD N Engl J Med. 2016 Jun 9;374(23):2222-34. 2. Global Strategy for the Diagnosis, Management and Prevention of COPD. Global Initiative for Chronic Obstructive Lung Disease (GOLD) 2017. Disponible en: <http://goldcopd.org/gold-2017-global-strategy-diagnosis-management-pre-vention-copd/>. 3 Bateman ED, Ferguson GT, Barnes N, Gallagher N, Green Y, Henley M, et al. Dual bronchodilation with QVA 149 versus single bronchodilator therapy: the SHINE study. Eur Respir J. 2013 Dec;42(6):1484-94. 4. Vogelmeier CF, Bateman ED, Pallante J, Alagappan VK, D'Andrea P, Chen H, et al. Efficacy and safety of once daily QVA 149 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. 5. Mahler DA, Decramer M, D'Urzo A, Worth H, White T, Alagappan VK, et al. Dual bronchodilation with QVA149 reduces patient-reported dyspnoea in COPD: the BLAZE study. Eur Respir J. 2014 Jun;43(6):1599-609. 6. Wedzicha JA, Decramer M, Ficker JH, Niewoehner DE, Sandström T, Taylor AF, 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 May;1(3):199-209. 7. Ficha técnica Xoterna® (consultado 10 marzo 2016). Disponible en http://www.aemps.gob.es/cima/pdfs/es/ft/113863003/ FT_113863003.pdf



Recomendado
 en paciente
 EPOC con y sin
 exacerbaciones^{1,2}

FUNCIÓN PULMONAR

80 ml Mejora significativamente la función pulmonar vs. tiotropio³

FEV₁ valle a las 26 semanas

138 ml Mejora significativamente la función pulmonar vs. fluticasona/salmeterol⁴

FEV₁ AUC^{0-12h} a las 26 semanas

DISNEA

126% Mejora significativamente la disnea vs. tiotropio^{5,*}

48% Mejora significativamente la disnea vs. fluticasona/salmeterol^{4,**}

EXACERBACIONES

14% Reduce significativamente la tasa global de exacerbaciones vs. tiotropio⁶

17% Reduce significativamente las exacerbaciones* vs. fluticasona/salmeterol en paciente con historial exacerbador¹

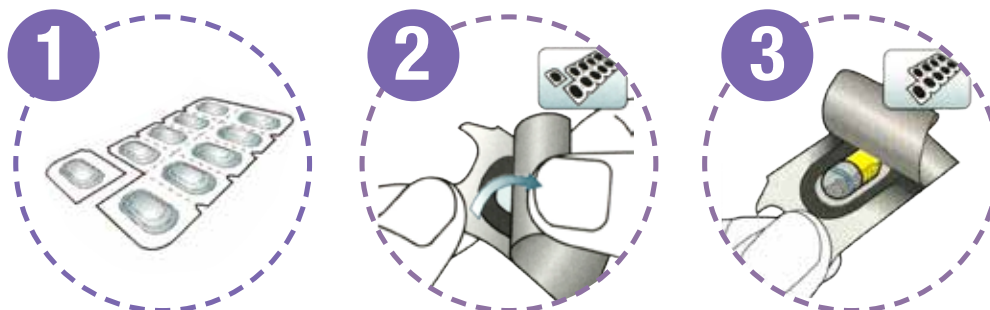
FLAME

*Datos calculados a partir de los resultados del estudio BLAZE⁵

**Datos calculados a partir de los resultados del estudio ILLUMINATE⁴.

* moderadas/graves

NUEVO SISTEMA DE APERTURA ¡AHORA MÁS FÁCIL!⁷



▼ Este medicamento está sujeto a seguimiento adicional, es prioritaria la notificación de sospechas de reacciones adversas asociadas a este medicamento.