

## INDACATEROL

Primer beta 2-agonista adrenérgico de larga duración de administración única diaria

### MECANISMO DE ACCIÓN<sup>(1)</sup>

La EPOC se caracteriza por una obstrucción de las vías aéreas, habitualmente progresiva y no totalmente reversible. Indacaterol es un agonista parcial de los receptores beta-2 adrenérgicos. Tras su inhalación, indacaterol actúa localmente en los pulmones como broncodilatador.

### INDICACIONES<sup>(1)</sup>

Tratamiento broncodilatador de mantenimiento de la obstrucción de las vías respiratorias en pacientes adultos con enfermedad pulmonar obstructiva crónica (EPOC).



### POSOLÓGIA<sup>(1)</sup>

La dosis recomendada consiste en la inhalación del contenido de una cápsula de 150 microgramos una vez al día, utilizando el inhalador Breezhaler™. La dosis puede aumentarse hasta un máximo de 300 mcg/día.

Indacaterol debe administrarse a la misma hora cada día.

Si se olvida una dosis, la próxima dosis debe administrarse el día siguiente a la hora habitual.

#### Poblaciones especiales

No se requiere ajuste de dosis en pacientes de edad avanzada ni en caso de insuficiencia hepática (leve o moderada) o renal. No existen datos de utilización en mujeres embarazadas, lactantes ni en la población pediátrica.

### FARMACOCINÉTICA<sup>(1)</sup>

La mediana del tiempo para alcanzar las concentraciones séricas máximas de indacaterol es de aproximadamente 15 minutos tras la inhalación de dosis únicas o repetidas. La exposición sistémica a indacaterol aumenta al aumentar la dosis (de 150 microgramos a 600 microgramos, [dosis no autorizada para su utilización]) de una manera proporcional a la misma. La biodisponibilidad absoluta de indacaterol después de una dosis inhalada es del 43%. La exposición sistémica es consecuencia de una absorción mixta, pulmonar e intestinal.

La unión *in vitro* a proteínas séricas y plasmáticas humanas fue de 94,1-95,3% y de 95,1-96,2%, respectivamente.

Se excreta principalmente en las heces como fármaco original inalterado (54% de la dosis), en menor grado como indacaterol hidroxilado (23% de la dosis) y sólo un 2% se excreta inalterado por la orina. La semivida de eliminación oscila entre 40 y 52 horas y el tiempo necesario para alcanzar el estado estacionario en plasma es de 12-14 días.

### EFICACIA<sup>(3-10)</sup>

Se han publicado seis ensayos clínicos en los que se evaluó la eficacia de indacaterol en pacientes con EPOC frente a comparadores activos<sup>(2,3,4)</sup> o placebo<sup>(5,6,7)</sup>. Los tres primeros han sido empleados para la autorización del medicamento (pivotaes) y han sido publicados durante el año 2010. Las comparaciones entre el indacaterol y el salmeterol o el tiotropio fueron objetivos secundarios y con el formoterol era un objetivo exploratorio.

Los **criterios de inclusión** en estos ensayos fueron: pacientes con EPOC moderada o grave (según la definición de la Global Initiative for Chronic Obstructive Lung Disease (GOLD) guidelines), mayores

de 40 años y fumadores o ex-fumadores de al menos 20 paquetes/año. La aleatorización fue estratificada en función de si eran fumadores o ex-fumadores. Fueron **excluidos** los pacientes con exacerbaciones o infecciones en las seis semanas previas al inicio, los diabéticos, los asmáticos, o aquellos con alteraciones bioquímicas importantes o con alargamiento del intervalo QT<sup>(8)</sup>.

La **variable principal** de estos estudios fue una variable no orientada al paciente: el FEV<sub>1</sub> (Volumen Espiratorio Forzado en un segundo) **a las 12 semanas**. La diferencia mínima en el FEV<sub>1</sub> entre dos medicamentos para considerarse clínicamente relevante fue de **120 ml**. Las **variables secundarias** evaluadas, orientadas al paciente y consideradas clínicamente relevantes<sup>(8)</sup>, fueron entre otras: días de mal control, variaciones en el estado de salud, variaciones en la disnea y exacerbaciones del EPOC. El mal control es lo que ocasiona el deterioro del estado de salud de los pacientes<sup>(8)</sup>.

Los ensayos clínicos más destacados de indacaterol son:

**ESTUDIO INVOLVE<sup>(2)</sup>**: Estudio aleatorizado, doble ciego de 52 semanas de duración, n=1732. **Indacaterol** 300 mcg/día ó 600 mcg/día (dosis no autorizada para su utilización) vs **formoterol** 12 mcg/12 h o **placebo**. Con indacaterol (ambas dosis) el FEV<sub>1</sub> a las 12 semanas de tratamiento fue 170 ml mayor que con placebo y 100 ml mayor que con formoterol. Es preciso destacar que se compararon dosis máximas de indacaterol (300 mc/día) con dosis de mantenimiento de formoterol (dosis máxima: 24 mcg/24 h).

Estas diferencias se mantuvieron durante las 52 semanas del estudio. En términos de resultados clínicos, variables secundarias del estudio, todos los tratamientos fueron superiores a placebo en el tiempo hasta que se produjo la primera exacerbación.

**ESTUDIO INHANCE<sup>(3)</sup>**: Estudio aleatorizado con un brazo abierto, no ciego, de 26 semanas de duración, n=1683 (**indacaterol** 150 mcg/día ó 300 mcg/día vs **tiotropio** 18 mcg/día o **placebo**). A las 12 semanas de tratamiento en el grupo de indacaterol (ambas dosis) se mostró una mejora de 180 ml en el FEV<sub>1</sub> y con tiotropio 140 ml de mejora, ambos respecto a placebo. El número medio de días con bajo control de los síntomas (variable secundaria) a las 26 semanas fueron: con indacaterol 150 mg: 31,5 días; indacaterol 300 mcg: 30,8 días; tiotropio 31 días y con placebo 34 días.

**ESTUDIO INLIGHT-2<sup>(4)</sup>**: 26 semanas de duración, n=998 (**indacaterol** 150 mcg/día vs **salmeterol** 50 mcg/12h ó **placebo**). Tras doce semanas de tratamiento el FEV<sub>1</sub> con indacaterol fue 60 ml mayor que con salmeterol y 170 ml mayor que con placebo. Los dos tratamientos activos mejoraron el estado de salud y la disnea, comparado con placebo.

También se ha evaluado el comienzo de acción de **indacaterol** 150 y 300 mcg frente a **salbutamol** 200 mcg, **salmeterol/fluticasona** 50/500 mcg y **placebo** en un ensayo multicéntrico, aleatorizado y controlado con placebo n=89<sup>(9)</sup>. La variable principal fue el FEV<sub>1</sub> a los cinco minutos tras la administración de una dosis única. Indacaterol a dosis de 150 y 300 mcg presentó un comienzo de acción similar a salbutamol y ambos fueron más rápidos que salmeterol/fluticasona.

## SEGURIDAD

### Reacciones adversas<sup>(1)</sup>

Las reacciones adversas más frecuentes consistieron en rinofaringitis (9,1%), tos post-inhalación (aparece 15 segundos tras la inhalación en el 17-20% de los pacientes, aunque sólo el 6,8% lo describieron como reacción adversa), infección de las vías respiratorias altas (6,2%) y cefalea (4,8%). La gran mayoría fueron de carácter leve o moderado y su frecuencia disminuyó al continuar el tratamiento (excepto la tos post-inhalación<sup>8</sup>).

## Contraindicaciones y precauciones<sup>(1)</sup>

**Hipersensibilidad** conocida a Indacaterol o a sus excipientes (contiene lactosa)

**Asma.** Indacaterol no debe utilizarse en el tratamiento del asma debido a la ausencia de datos sobre resultados a largo plazo en esta indicación.

**Broncoespasmo paradójico.** Su administración puede causar un broncoespasmo paradójico que puede ser amenazante para la vida. En caso de producirse, debe interrumpirse inmediatamente la administración y sustituirse por un tratamiento alternativo.

**Empeoramiento de la enfermedad.** Indacaterol no está indicado como tratamiento de rescate. Si la EPOC empeora durante el tratamiento, se debe evaluar de nuevo al paciente y el régimen de tratamiento de la EPOC.

**Efectos sistémicos.** Debe utilizarse con precaución en pacientes con trastornos cardiovasculares (insuficiencia coronaria, infarto agudo de miocardio, arritmias cardíacas, hipertensión), con trastornos convulsivos o tirotoxicosis, y en pacientes que responden de forma inusual a los agonistas beta2-adrenérgicos.

**Efectos cardiovasculares.** Puede producir incremento de la frecuencia del pulso, la presión sanguínea y/o los síntomas. Si aparecen estos efectos, puede ser necesario interrumpir el tratamiento. Se ha observado, asimismo, que los agonistas beta-adrenérgicos producen alteraciones en el electrocardiograma (ECG), como el aplanamiento de la onda T y depresión del segmento ST, si bien se desconoce la significación clínica de estos hallazgos.

## Interacciones<sup>(1)</sup>

Son las propias de los agonistas beta-2 adrenérgicos:

**Agentes simpaticomiméticos.** La administración concomitante de otros agentes simpaticomiméticos puede potenciar los efectos adversos de Indacaterol. No debe utilizarse junto con otros agonistas beta2-adrenérgicos de larga duración ni con medicamentos que los contengan.

**Tratamiento hipocalémico.** La administración concomitante de tratamiento hipocalémico con derivados de la metilxantina, corticoides o diuréticos no ahorradores de potasio pueden intensificar el posible efecto hipocalémico de los agonistas beta2-adrenérgicos, por lo tanto se debe utilizar con precaución.

**Bloqueantes beta-adrenérgicos.** Indacaterol 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.

**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 terapéutica recomendada.

No se han observado interacciones entre Indacaterol y otros medicamentos administrados conjuntamente.

## CONCLUSIONES

1. Indacaterol es el primer agonista beta-2 adrenérgico de larga duración de administración única diaria indicado en el tratamiento de mantenimiento de la EPOC.
2. Su eficacia ha sido evaluada en varios ensayos clínicos frente a placebo y a comparadores activos. La variable principal de estos estudios era una variable no orientada al paciente (FEV<sub>1</sub>). No hay estudios comparativos cuyas variables principales sean clínicamente relevantes.

3. Indacaterol ha mostrado ser superior a placebo en mejorar la función pulmonar (FEV<sub>1</sub>) de manera estadísticamente significativa a las 12 semanas de tratamiento.
4. Las diferencias entre indacaterol y los controladores activos fueron pequeñas y no se consideran clínicamente relevantes.
5. No existen estudios con duración superior a un año, por lo que se desconoce la seguridad a largo plazo.

PRESENTACIONES COMERCIALES		PVP* (€)
Onbrez breezhaler 150 mcg	30 capsulas inhalacion	50,13
Onbrez breezhaler 300 mcg	30 capsulas inhalacion	50,13

\*Precio Venta al Público.

Receta médica. Financiado con aportación reducida.

### Comparación con otras alternativas disponibles:

PRINCIPIO ACTIVO	COSTE MENSUAL* (€)
Indacaterol 150 mcg/24h	50,13
Indacaterol 300 mcg/24h	50,13
Tiotropio 18 mcg/24 h	52,76
Formoterol 12 mcg/12 h	23,01 – 32,21
Formoterol 24 mcg/12 h	46,02 – 64,42
Salmeterol 50 mcg/12 h	35,61 – 38,70
Salmeterol 100 mcg/12 h	71,22 – 77,40

Fuente: Nomenclátor de Medicamentos. Ministerio de Sanidad y P.S. Diciembre 2010.

\*Coste mensual según marca comercial del medicamento.

## BIBLIOGRAFÍA

1. Ficha técnica de Onbrez Breezhaler<sup>®</sup>. Disponible en: <https://sinaem4.agedmed.es/consaem/> (acceso: 3/02/2011)
2. Dahl R, Chung KF, Buhl R, Magnussen H, Nonikov V et al. Efficacy of a new once-daily long-acting inhaled b2-agonist indacaterol versus twice-daily formoterol in COPD. Thorax 2010; 65: 473-479.
3. Donohue JF, Fogarty C, Lötvall J, Mahler DA, Worth H et al. Once-daily bronchodilators for chronic obstructive pulmonary disease. Indacaterol versus tiotropium. Am J Respir Crit Care Med. 2010; 182: 155- 162.
4. Kornmann O, Dahl R, Centanni S, Dogra A et al. Once-daily indacaterol vs twice-daily salmeterol for COPD: a placebo-controlled comparison. Eur Respir J 2011;37:273-9.
5. Feldman G, Siler T, Prasad N, Jack D, Piggott S et al. Efficacy and safety of indacaterol 150 mg once-daily in COPD: a double-blind, randomised, 12-week study. BMC Pulmonary Medicine 2010; 10:11.
6. Beier J, Chanez P, Martinot JB, Schreurs AJ, Tkacova R, Bao W, et al. Safety, tolerability and efficacy of indacaterol, a novel once-daily beta(2)-agonist, in patients with COPD: a 28-day randomised, placebo controlled clinical trial. Pulm Pharmacol Ther 2007;20:740-9.
7. Kato M, Makita H, Uemura K, Fukuchi Y, Hosoe M et al. Bronchodilator efficacy of single doses of indacaterol in Japanese patients with COPD: A randomised, double-blind, placebo-controlled trial. Allergology International 2010;59: 285-293.
8. Indacaterol. Scottish Medicines Consortium. Issued 09, July 2010. Disponible en: [http://www.scottishmedicines.org.uk/files/indacaterol\\_Onbrez\\_Breezhaler\\_FINAL\\_June\\_2010\\_for\\_website\\_Amended\\_041010.pdf](http://www.scottishmedicines.org.uk/files/indacaterol_Onbrez_Breezhaler_FINAL_June_2010_for_website_Amended_041010.pdf) (acceso: 3/02/2011)
9. Balint B et al. Onset of action of indacaterol in patients with COPD: Comparison with salbutamol and salmeterol-fluticasone. Intern J Chron Obstruct Dis 2010; 5: 311-318.

## POTENCIAL TERAPÉUTICO



### MODESTA MEJORA

♦ La información que se presenta es la disponible actualmente, siendo susceptible de futuras modificaciones en función de los avances científicos que se produzcan.

Comité Editorial: SERVICIO CÁNTABRO DE SALUD

ISSN: 1576-8287 Dep. Legal: SA 166-2000

[http://www.scsalud.es/publicaciones/6\\_Vindionet](http://www.scsalud.es/publicaciones/6_Vindionet) (Farmacia/Boletines)

Autoras: Sangrador A, Casado S, Prieto R.

Farmacéuticas Especialistas de Área de Atención Primaria.

Revisor: Ortiz Portal F. FEA Neumología. HU Marqués de Valdecilla.