

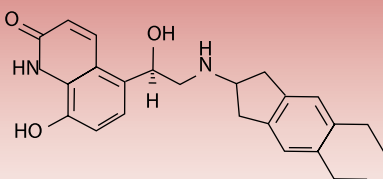


Evaluación FARMACOTERAPÉUTICA - Número 16, año 2010

## Indacaterol (DOE)

### Descripción del medicamento.

#### Principio activo (DCI)



INDACATEROL

#### Forma Farmacéutica



Polvo para inhalación  
(cápsula dura)

#### Presentaciones

**Onbrez Breezhaler®**  
30 Cápsulas + Inhalador de polvo  
150 µg: 50.13 €  
300 µg: 50.13 €

### Nombre comercial (laboratorio)

**ONBREZ BREEZHALER®** (Novartis Europharm LTD.)

### Grupo terapéutico (ATC)

**R03AC18** Agonista β2 adrenérgico

### Excipiente de declaración obligatoria:

Lactosa

### Indicación Terapéutica

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

### Condiciones de dispensación

Con receta médica. Financiado por el Sistema Nacional de Salud. Aportación reducida

### Fecha de autorización de la EMA

30 de Noviembre de 2009

### Fecha de comercialización

15 de Enero de 2010

### VALORACIÓN



#### MODESTA MEJORA TERAPÉUTICA

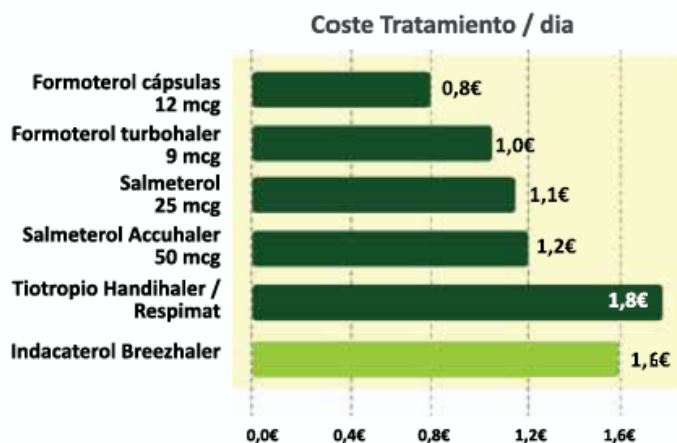
**Ventajas frente a las alternativas para la misma indicación  
(comodidad posológica y coste tratamiento).**

#### Escala de Valoración

?	NO VALORABLE: Información insuficiente
x	NO SUPONE AVANCE TERAPÉUTICO
!	SOLO APORTA EN SITUACIONES CONCRETAS
✓	MODESTA MEJORA TERAPÉUTICA
✓✓	IMPORTANTE MEJORA TERAPÉUTICA

### COSTE COMPARADO

### RESUMEN



Según dosis recomendadas en las fichas técnicas

- El indacaterol es un agonista parcial del receptor β2 adrenérgico indicado para el tratamiento broncodilatador de mantenimiento de la obstrucción de las vías respiratorias en pacientes adultos con EPOC.

- Es un medicamento de acción rápida y larga duración de administración única diaria, lo que puede contribuir a una mayor adherencia al tratamiento.

- La eficacia ha sido contrastada en ensayos clínicos controlados con placebo y con comparadores activos (formoterol, un agonista β2-adrenérgico de administración cada 12 h. y tiotropio, un anticolinérgico de acción prolongada, administración cada 24 h).

- Presenta un perfil de seguridad a corto plazo similar a otros broncodilatadores, la mayoría de reacciones adversas son de carácter leve o moderado.

- El coste del tratamiento es ligeramente inferior al de otros broncodilatadores de acción larga e igual pauta posológica.

## 1. INTRODUCCIÓN

La enfermedad pulmonar obstructiva crónica (EPOC) se caracteriza por la presencia de obstrucción crónica, progresiva y poco reversible al flujo aéreo, asociada a una reacción inflamatoria anómala, debida principalmente al humo del tabaco.

En España la prevalencia de la EPOC en la población adulta es del 9% existiendo una alta tasa de infradiagnóstico<sup>1</sup>.

El diagnóstico debe confirmarse mediante la práctica de una espirometría forzada que confirme la existencia de limitación al flujo aéreo, definida por un cociente  $FEV_1$  (volumen espiratorio forzado en 1 segundo)/FVC < 0,70\*, tras prueba broncodilatadora. El  $FEV_1$  es el mejor indicador de la gravedad de la obstrucción del flujo aéreo y se utiliza como primer parámetro para clasificar la enfermedad.

### Nivel de gravedad $FEV_1$ posbroncodilatador (%)

Leve	>80
Moderada	>50 y <80
Grave	>30 y <50
Muy grave	<30 o <50 con IRC**

\* Por debajo del límite inferior de la normalidad en sujetos mayores de 60 años.  
\*\* IRC (Insuficiencia respiratoria crónica):  $PaO_2 < 60$  mmHg con o sin hipercapnia ( $PaCO_2 \geq 45$  mmHg) a nivel del mar, respirando aire ambiente.

En cuanto al tratamiento de la EPOC<sup>2</sup>, los principales esfuerzos deben centrarse en prevenir la progresión de la enfermedad, aliviar sus síntomas, mejorar la tolerancia al ejercicio y el estado general de salud, así como prevenir y tratar las complicaciones y exacerbaciones, y reducir la mortalidad. Los broncodilatadores de acción prolongada (salmeterol, formoterol y bromuro de tiotropio) se utilizan en pacientes con síntomas permanentes, permitiendo un mayor control de los mismos, una mejora en la calidad de vida y de la función pulmonar y reducen el número de exacerbaciones (*Evidencia A*). No existe información suficiente para recomendar uno u otro broncodilatador en el inicio del tratamiento.

La asociación de agonistas  $\beta_2$  de acción prolongada con tiotropio consigue mayor efecto broncodilatador que el empleo individual de cada uno de estos fármacos.

Por otra parte la combinación de glucocorticoides y agonistas  $\beta_2$  de acción prolongada se administra a pacientes con EPOC moderada y grave. Esta combinación produce una mejoría adicional de la función pulmonar y los síntomas y una reducción mayor de las exacerbaciones (*Evidencia A*).

## 2. ACCIÓN FARMACOLÓGICA.

### 2.1. Indicación clínica autorizada en España.

Indacaterol es un nuevo fármaco agonista  $\beta_2$  de acción prolongada indicado para el tratamiento broncodilatador de mantenimiento de la obstrucción de las vías respiratorias en pacientes adultos con enfermedad pulmonar obstructiva crónica (EPOC)<sup>3</sup>.

### 2.2. Posología y forma de administración.

La dosis recomendada consiste en la inhalación del contenido de una cápsula de 150 ó 300  $\mu$ g (dosis máxima) una vez al día. Debe administrarse a la misma hora y en caso de olvido de una dosis, la próxima debe inhalarse el día siguiente a la hora habitual. No requiere ajustar la dosis en pacientes de edad avanzada.

### 2.3. Mecanismo de acción.

Los efectos farmacológicos de los agonistas de los adrenerreceptores  $\beta_2$ , son atribuibles, al menos en parte, a la estimulación de la adenil ciclasa intracelular, enzima que cataliza la conversión del ATP en AMP cíclico.

El aumento de los niveles de AMP cíclico, causa relajación del músculo liso bronquial.

Cuando se inhala, el indacaterol actúa localmente en los pulmones como broncodilatador de forma rápida (similar a salbutamol)<sup>5</sup> y prolongada. Aunque los  $\beta_2$  son los receptores adrenérgicos predominantes en el músculo liso bronquial, también aparecen entre el 10 y el 50% en el corazón humano, por lo que su presencia plantea la posibilidad de que incluso los agonistas  $\beta_2$  adrenérgicos altamente selectivos tengan efectos cardiacos.

### 2.4. Farmacocinética.

La concentración máxima ( $C_{m\acute{a}x}$ ) de indacaterol se alcanza aproximadamente en 15 minutos tras la inhalación, aumentando la exposición sistémica con la dosis de una manera proporcional. La biodisponibilidad absoluta después de una dosis inhalada es de una media del 43% consecuencia de una absorción mixta, pulmonar e intestinal. Las concentraciones séricas de indacaterol aumentan con la administración de dosis únicas diarias repetidas y se alcanza el estado estacionario entre los 12 y 14 días. La unión in vitro a proteínas séricas es de un 94.7% y de un 95.7% para las plasmáticas.

El metabolito más abundante en el suero es un derivado hidroxilado siendo el isoenzima responsable el CYP3A4. El aclaramiento renal de indacaterol desempeña un papel menor (aproximadamente entre el 2 y el 5% del aclaramiento sistémico) en la eliminación del indacaterol. El indacaterol se excreta principalmente en las heces humanas como fármaco original inalterado (54% de la dosis) y, en menor grado, como metabolito hidroxilado (23% de la dosis).

## 3. EFICACIA.

Tres estudios pivotaes en fase III han evaluado la eficacia de indacaterol en pacientes con EPOC de moderada a grave. Los estudios tienen un diseño similar, multicéntrico, aleatorizado, doble ciego (excepto el estudio INHANCE<sup>9</sup>), controlado con placebo y grupos paralelos siendo el objetivo de los estudios demostrar la superioridad de eficacia de indacaterol sobre placebo<sup>6</sup>.

La variable principal de eficacia consistió en la valoración de la función pulmonar mediante la determinación del  $FEV_1$  antes del ensayo (nivel medio basal) y tras 12

semanas de tratamiento, medido 24 h después de la dosificación (tabla 1).

La variable secundaria principal se planteó como de no inferioridad frente a los controles activos usados, valorando para ello el porcentaje de días con control inadecuado de los síntomas de la EPOC, considerando como un día mal controlado aquel en el que se presentan al menos dos síntomas de los cinco siguientes: tos, sibilancias, producción de esputo, esputo de color y disnea.

-El estudio INLIGHT<sup>7</sup> comparó 150µg de indacaterol con placebo. A su finalización el valor medio del FEV<sub>1</sub> se incrementó respecto a placebo en 130ml sobre los niveles basales (s ±24ml, IC 95%, p<0.001), sobrepasando el valor de 120ml establecido como de relevancia clínica.

Como variable secundaria de eficacia se estudió principalmente el porcentaje de días de síntomas mal controlados siendo la media de 31.2% para indacaterol frente a 40.2% con placebo (s ± 1.5 %, IC 95%, p<0.0001).

-El estudio INVOLVE<sup>8</sup> comparó indacaterol 300µg y 600µg (dosis que excede a la autorizada) con placebo, usando como control activo 12µg de formoterol.

A las 12 semanas el valor medio del FEV<sub>1</sub> en los dos grupos de indacaterol era 170ml mayor que placebo y 100ml mayor que formoterol (s ±16ml, IC 95%, p<0.001). La relevancia de esta diferencia con formoterol puede ser discutida debido a que el estudio estaba diseñado para demostrar la no inferioridad en la eficacia. No se apreciaron diferencias entre las respuestas del FEV<sub>1</sub> mínimo con indacaterol a 300µg y 600µg.

El ensayo se amplió hasta las 52 semanas manteniéndose las diferencias observadas.

La variable secundaria presentó diferencias significativas tanto con 300µg (-4.7; IC 95%,-8.4,-1.0; p=0.013) como con 600µg (-8.3;IC 95%,-12.0,-4.6;p<0.00001) a las 52 semanas.

-El estudio INHANCE<sup>9</sup> es el único estudio controlado de forma abierta (no doble ciego) frente al controlador activo tiotropio comparando dosis de 150µg y 300µg de indacaterol con placebo. Tras 12 semanas el valor medio del FEV<sub>1</sub> se incrementó en 180ml respecto del nivel basal con las dos dosis ensayadas de indacaterol (no observándose diferencias entre ambas), y en 140ml con tiotropio, mostrando todos una diferencia significativa sobre placebo (p<0.001).

En el análisis de la variable secundaria de eficacia se obtuvo un porcentaje de días con síntomas mal controlados del 31.5% para indacaterol 150µg (-2.5; IC 95%,-7.0,2.1; p=0.179), 30.8% para indacaterol 300µg (-3.1, IC 95%,-7.7,1.4; p=0.086) y 31% para tiotropio, frente a 34% con placebo lo que no representó diferencia significativa frente a placebo.

El estudio incluyó otros análisis adicionales como el índice de transición a disnea, el estado de salud según cuestionario respiratorio de St. George (SGRQ) y las exacerbaciones observadas, presentando valores similares a tiotropio y favorables en general frente a placebo. El estudio se extendió hasta 26 semanas con el objetivo principal de determinar la seguridad de indacaterol.

Tabla 1. Sumario estudios pivotaes de eficacia.

Estudio	Semanas	Comparador activo	Nº Pacientes			Media de FEV1 a las 12 semanas en litros (incremento del nivel basal en ml)			
			Placebo	Indacaterol	Comparador activo	Placebo	Indacaterol	Comparador activo	
INLIGHT	12	No	205	211 150 µg		-	1.35 10	1.49 130	-
INVOLVE	52	Formoterol 12 µg	432	437 300 µg	425 600 µg	434	1.5 20	1.47 170	1.40 70
INHANCE	12-26	Tiotropio 18 µg	418	416 150 µg	416 300 µg	415	1.30 -10	1.49* 180	1.37 140

\* valor medio para ambas dosis

## 4. SEGURIDAD.

Los estudios han establecido un perfil de seguridad a corto plazo similar a otros broncodilatadores. Falta por concretar la seguridad de indacaterol a más largo plazo contando actualmente solo con estudios de 52 semanas de duración.

### 4.1. Reacciones adversas.

La gran mayoría son de carácter leve o moderado y su frecuencia disminuyó al continuar el tratamiento. Las reacciones adversas más frecuentes con las dosis recomendadas consistieron en rinofaringitis (9,1%), tos (6,8%),

infección de las vías respiratorias altas (6,2%) y cefalea (4,8%). La variación media de la frecuencia cardiaca fue inferior a un latido por minuto y la taquicardia fue infrecuente. No se detectaron prolongaciones significativas del intervalo QTc y las notificaciones de hipocaliemia y glucemia fueron similares a las registradas con placebo.

### 4.2. Precauciones.

No debe utilizarse en asma debido a la ausencia de datos sobre resultados a largo plazo en esta indicación y no está indicado para el tratamiento de episodios agudos de broncoespasmo, es decir como tratamiento de rescate.

Como ocurre con otros tratamientos inhalados, la administración de indacaterol 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.

### 4.3. Interacciones.

Requiere especial cuidado la administración concomitante de agentes simpaticomiméticos (solos o como integrantes de un tratamiento de combinación) puesto que puede potenciar sus efectos adversos. No debe utilizarse junto con otros agonistas  $\beta$ 2-adrenérgicos de larga duración ni con medicamentos que los contengan.

La administración concomitante de indacaterol con derivados de la metilxantina (tratamiento hipocaliémico), con corticoides o con diuréticos no ahorradores de potasio se debe utilizar con precaución.

Indacaterol, no debe administrarse junto con bloqueantes  $\beta$ -adrenérgicos (incluidos colirios) puesto que pueden debilitar o antagonizar el efecto de los agonistas  $\beta$ 2-adrenérgicos. Cuando sean necesarios, es preferible utilizar los bloqueantes  $\beta$ -adrenérgicos cardioselectivos, aunque éstos también deben administrarse con precaución. No existen datos sobre la utilización de indacaterol en mujeres embarazadas y lactantes.

Puede inhibir el parto debido al efecto relajante sobre el músculo liso uterino, por lo que solo debe utilizarse durante el embarazo si los beneficios esperados superan los riesgos potenciales. Se desconoce si indacaterol/metabolitos se excretan por la leche materna no pudiendo descartarse riesgos para el lactante. La influencia este fármaco sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas es nula o insignificante.

## 5. CONCLUSIONES.

- **Indacaterol representa una opción terapéutica para aquellos pacientes con EPOC de moderada a severa que requieren del tratamiento con un broncodilatador de larga duración.**
- **La administración única diaria puede contribuir a una mayor adherencia al tratamiento por parte de los pacientes en comparación con los otros agonistas  $\beta$ 2 adrenérgicos existentes.**
- **Presenta un perfil seguridad a corto plazo similar al del resto de los broncodilatadores, es necesario realizar estudios de seguimiento a largo plazo.**
- **Tiene un menor coste en comparación con el broncodilatador colinérgico existente en el mercado (tiotropio) y con igual pauta diaria de dosificación.**

## BIBLIOGRAFIA

1. Guía de Práctica Clínica de Diagnóstico y Tratamiento de la EPOC. Sociedad Española de Neumología y Cirugía Torácica. [www.separ.es](http://www.separ.es)
2. Estrategia en el EPOC del Sistema Nacional de Salud 2009. Aprobado en el Consejo Interterritorial del SNS el 3-6-09.
3. Ficha técnica de Onbrez. Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios. [www.aemps.es](http://www.aemps.es).
4. Vogelmeier C et al: Indacaterol provides 24-hour bronchodilation in COPD: a placebo-controlled blinded comparison with tiotropium. *Respiratory Research* 2010 11:135
5. Balint B et al: Onset of action of indacaterol in patients with COPD: Comparison with salbutamol and salmeterol-fluticasone. *International J. of COP D* 2010:5 311-318.
6. Assessment Report for Onbrez Breezhaler [www.ema.europa.eu](http://www.ema.europa.eu)
7. Feldman G, Siler T, et al: Efficacy and safety of indacaterol 150  $\mu$ g once-daily in COPD: a double-blind, randomised, 12-week study. *BMC Pulmonary Medicine* 2010, 10:11.
8. Dahl R, Chung KF, Buhl R, Magnussen H, et al: Efficacy of a new once-daily long-acting inhaled beta2-agonist indacaterol versus twice-daily formoterol in COPD. *Thorax*. 2010 Jun;65(6):473-9.
9. Donohue JF, Fogarty C, Lötvall J et al: Once-daily bronchodilators for chronic obstructive pulmonary disease: indacaterol versus tiotropium. *Am J Respir Crit Care Med*. 2010 Jul 15; 182(2):155-162.

Las Evaluaciones Farmacoterapéuticas, editadas por el Centro de Información y Evaluación de Medicamentos y Productos Sanitarios, informan sobre nuevos principios activos introducidos en España, nuevas indicaciones de medicamentos ya comercializados y/o grupos de medicamentos, con especial interés en el ámbito de la Atención Primaria de Salud, con el objetivo de fomentar el uso racional de los medicamentos entre los profesionales de la salud.

Es de gran importancia que se notifique al Centro de Farmacovigilancia de la Región de Murcia las sospechas de reacción adversa a los nuevos medicamentos.

Para cualquier duda puede dirigirse a:  
CIEMPS (Centro de Información y Evaluación de Medicamentos y Productos Sanitarios).  
Teléfono: 968 37 52 65/66  
Fax: 968 36 59 40  
e-mail: [ciemps@listas.carm.es](mailto:ciemps@listas.carm.es)  
Dirección: C/ Pinares nº 6 planta baja, 30.001 Murcia.

Los boletines de Evaluación Farmacoterapéutica están disponibles en MurciaSalud:  
<http://www.murciasalud.es/ciemps>

Comité de Redacción: Casimiro Jiménez Guillén, Isabel Lorente Salinas, Elvira Navarro Pino, Manuel Méndez Romera, Francisco J. Martínez Cánovas.

ISSN: 1886-533X - D.L.: MU-564-2006