

## INDACATEROL

Rubio Pulido O. S.º de Farmacia de la GAP de Toledo.  
Quero González P. S.º de Farmacia del Hospital Gutiérrez Ortega de Valdepeñas

*Indacaterol es el primer broncodilatador agonista  $\beta_2$  de acción larga, que precisa una única administración diaria, autorizado para el tratamiento de mantenimiento de la enfermedad pulmonar obstructiva crónica en pacientes adultos.*

### INDICACIÓN

Tratamiento broncodilatador de mantenimiento de la obstrucción de las vías respiratorias en pacientes adultos con enfermedad pulmonar obstructiva crónica (EPOC)<sup>1</sup>.

### POSOLOGÍA

Se recomienda una dosis de 150  $\mu\text{g}$  una vez al día, pudiéndose aumentar hasta la dosis máxima de 300  $\mu\text{g}$ . Se debe administrar a la misma hora cada día. Si se olvida una dosis, la próxima debe administrarse el día siguiente a la hora habitual<sup>1</sup>.

Se administra mediante inhalación del contenido de la cápsula con ayuda de un dispositivo específico<sup>1</sup>.

No requiere ajuste de dosis en ancianos, ni en insuficiencia hepática leve o moderada ni en insuficiencia renal<sup>1</sup>.

### MECANISMO DE ACCIÓN Y FARMACOCINÉTICA

Es un agonista parcial de los receptores adrenérgicos  $\beta_2$ . Produce aumento de los niveles de AMPc causando relajación del músculo liso bronquial y broncodilatación<sup>1</sup>.

Presenta un rápido inicio de acción, similar a salbutamol y más rápido que salmeterol/fluticasona. Su acción se prolonga permitiendo una única administración diaria<sup>2</sup>.

### EFICACIA CLÍNICA

La eficacia de indacaterol (IN) en la indicación autorizada se demostró en varios ensayos clínicos randomizados, doble ciego, multicéntricos, controlados frente a placebo y secundariamente frente a tiotropio (TI) y formoterol (FO) llevados a cabo en pacientes con diagnóstico de EPOC moderado o severo<sup>3</sup>.

La variable principal estudiada fue la variación registrada en el FEV1 (volumen espirado forzado en el primer segundo) tras 12 semanas de tratamiento. Se consideró 120 ml como la diferencia mínima clínicamente relevante. Como variables secundarias orientadas al paciente se midieron: variaciones en el estado de salud medidas con la escala SGRQ (St. George's Respiratory Questionnaire), número de exacerbaciones de la EPOC, variaciones en la disnea (índice transicional de la disnea: ITD) o número de días de control sintomático inadecuado<sup>3</sup>.

**Estudio INVOLVE<sup>4</sup>:** se estudió la eficacia a las 12 semanas y la seguridad a largo plazo (52 semanas) de IN 300  $\mu\text{g}$  y 600  $\mu\text{g}$  (dosis no autorizada) una vez al día frente a placebo. Secundariamente, se comparó frente a 12  $\mu\text{g}$  de FO administrado dos veces al día. Los resultados mostraron incrementos medios de FEV1 frente a placebo de 170 ml para IN y de 70 ml con FO. No se encontraron diferencias

estadísticamente significativas en los días de síntomas mal controlados entre IN y FO siendo ambos superiores a placebo.

**Estudio INHANCE<sup>5</sup>:** cuando se compararon 150  $\mu\text{g}$  y 300  $\mu\text{g}$  de IN con placebo y con un brazo abierto de 18  $\mu\text{g}$  de TI, una vez al día durante 26 semanas, no se observaron diferencias clínicamente relevantes (40 y 50 ml) para la variable principal ni para las variables secundarias. Los resultados mostraron incrementos medios de FEV1 en relación a placebo de 180 ml con ambas dosis de IN y de 140 ml con TI. Posteriormente, se ha publicado el estudio INTENSITY donde se demuestra la no inferioridad de 150  $\mu\text{g}$  de IN frente a 18  $\mu\text{g}$  de TI, administrados una vez al día, para la variable principal<sup>6</sup>.

**Estudio INLIGHT<sup>7</sup>:** la administración una vez al día de 150  $\mu\text{g}$  de IN mostró una variación del FEV1 clínicamente relevante (entre 130 y 180 ml), frente a placebo. El porcentaje de días con mal control de la enfermedad fue de 31,2% para IN, frente a 40,2% con placebo. Después, el estudio **INLIGHT 2<sup>8</sup>**, comparó 150  $\mu\text{g}$  de IN una vez al día frente a placebo y un brazo abierto de 50  $\mu\text{g}$  de salmeterol (SA), administrado dos veces al día durante de 26 semanas. La diferencia en FEV1 entre IN y SA a las 12 semanas no fue clínicamente relevante (60 ml).

### SEGURIDAD

Las reacciones adversas notificadas más frecuentes a las dosis recomendadas fueron: rinofaringitis (9,1%), tos (6,8%), infección de las vías respiratorias altas (6,2%) y cefalea (4,8%). Mayoritariamente fueron de carácter leve o moderado y su frecuencia disminuyó al continuar el tratamiento<sup>1</sup>.

**Debe utilizarse con precaución** en pacientes con trastornos cardiovasculares, con trastornos convulsivos o tirotoxicosis, y en pacientes que responden de forma inusual a los agonistas  $\beta_2$  adrenérgicos<sup>1</sup>.

Los agonistas  $\beta_2$  adrenérgicos pueden producir en algunos pacientes efectos cardiovasculares clínicamente significativos, e inducir hipokaliemia generalmente transitoria<sup>1</sup> por lo que habrá que tener precaución con medicamentos que disminuyen el potasio (derivados de metilxantinas, corticoides o diuréticos no ahorradores)<sup>1</sup>.

**No debe utilizarse** en asma. Puede causar broncoespasmo paradójico que podría ser amenazante para la vida. Así mismo, deben vigilarse estrechamente los niveles de glucosa en sangre en pacientes diabéticos<sup>1</sup>.

**Puede interaccionar** con otros agonistas simpaticomiméticos, con bloqueantes  $\beta$ -adrenérgicos (incluidos colirios) y con fármacos inhibidores del CYP3A4 o de la glicoproteína P<sup>1</sup>.

## LUGAR EN LA TERAPÉUTICA

Los broncodilatadores inhalados de larga duración (tanto anticolinérgicos como agonistas  $\beta_2$  adrenérgicos) son la base del tratamiento sintomático en pacientes con EPOC y síntomas permanentes. La combinación con corticoides inhalados en pacientes con EPOC grave produce una reducción de las exacerbaciones y mejora la calidad de vida, pero no ha demostrado un efecto beneficioso sobre la mortalidad<sup>8,9</sup>. Cabe destacar que no se dispone de datos que apoyen la asociación de IN y corticoides en pacientes con EPOC.

Es el primer agonista  $\beta_2$  adrenérgico de acción larga comercializado que requiere una única administración diaria. Esta posología resulta más cómoda aunque no ha demostrado que mejore la adherencia al tratamiento. Presenta un rápido comienzo de acción, aunque esto no supone beneficio clínico al estar indicado como tratamiento de mantenimiento y no de rescate<sup>2,10</sup>.

No ha demostrado ventajas frente a las actuales alternativas, no obstante, faltan estudios que evalúen la eficacia clínica frente a comparadores activos en la variable principal. Quedan pendientes los resultados del estudio INVIGORATE que

actualmente se está llevando a cabo, para comparar IN frente a TI con una duración de 52 semanas.

## CONCLUSIONES

1. Es un nuevo agonista  $\beta_2$  de larga duración y de eficacia similar a otros ya disponibles, para el tratamiento de la EPOC, que sólo ha demostrado ser clínicamente superior a placebo.
2. Puede suponer una modesta mejora terapéutica, al presentar la ventaja posológica de única toma diaria, en las ocasiones en las que hay que combinar un agonista  $\beta_2$  adrenérgico de larga duración con un anticolinérgico de única administración diaria.
3. Su perfil de seguridad a corto plazo (menos de un año) es similar al de otros broncodilatadores, aunque se desconoce su seguridad a largo plazo.
4. Su rápido comienzo de acción no debe inducir a su utilización como medicación de rescate.

### Presentaciones:

Onbrez® Breezhaler® 30 cápsulas 150  $\mu\text{g}$  y 300  $\mu\text{g}$  para inhalación.  
Oslif Breezhaler® 30 cápsulas 150  $\mu\text{g}$  y 300  $\mu\text{g}$  para inhalación.  
Hirobriz Breezhaler® 30 cápsulas 150  $\mu\text{g}$  y 300  $\mu\text{g}$  para inhalación.

### Grupo terapéutico:

R03AC. Agonistas  $\beta_2$  adrenérgico de larga duración.

### Condiciones de dispensación:

Receta médica. Aportación reducida.

## COSTE TRATAMIENTO/DÍA COMPARATIVO

INDACATEROL 150 $\mu\text{g}$ /24 H	1,67 €
TIOTROPIO 18 $\mu\text{g}$ /24 H	1,76 €
SALMETEROL 50 $\mu\text{g}$ /12 H	1,23 €
FORMOTEROL 12 $\mu\text{g}$ /12 H	0,97 €

Fuente: Nomenclátor Digitalis septiembre 2011

## BIBLIOGRAFÍA

1. Fichas técnicas de Onbrez® Breezhaler®, Oslif® Breezhaler® Hirobriz Breezhaler®. Disponibles en URL: <http://www.ema.europa.eu>
2. Balint B et al. Onset of action of indacaterol in patients with COPD: comparison with salbutamol and salmeterol/fluticasone. Intern J Cron Obstruct Dis. 2010;5; 311-8.
3. Assesment report for Onbrez® Breezhaler® International Nonproprietary Name: indacaterol. Procede No. EMEA/H/C/001114. Diciembre 2009. Consultada: 31/03/2011. Disponible en URL: [http://www.ema.europa.eu/docs/en\\_GB/document\\_library/EPAR\\_-\\_Public\\_assessment\\_report/human/001114/WC500053735.pdf](http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/EPAR_-_Public_assessment_report/human/001114/WC500053735.pdf)
4. Dahl R, et al. Efficacy of a new once-daily long-acting inhaled  $\beta_2$ -agonist indacaterol versus twice-daily formoterol in COPD. Thorax. 2010; 65:473-9.
5. Donohue JF, et al. Once-daily bronchodilators for chronic obstructive pulmonary disease: indacaterol versus tiotropium. Am J Respir Crit Care Med. 2010.155;182(2):155-62.
6. Buhl R, et al. Blinded 12-week comparison of once-daily indacaterol and tiotropium in COPD. ERJ May 26, 2011 erj01918-2010.
7. Feldman G, et al. the INLIGHT 1 study group. Efficacy and safety of indacaterol 150  $\mu\text{g}$  once-daily in COPD: a double-blind, randomised, 12-week study. BMC Pulm Med 2010 Mar 8;10:11.
8. Kornmann O, et al. Once-daily indacaterol vs twice-daily salmeterol for COPD: a placebo-controlled comparison. Eur Respir J. 2011; 37:273-279.
9. Management of chronic obstructive pulmonary disease in adults in primary and secondary care (partial update). This guideline partially updates and replaces NICE Clinical guideline CG12. London: NICE; June 2010
10. Nuevos medicamentos comercializados en España. Indacaterol. Panorama Actual del Medicamento 2010;34 (337):739-71

### Comité de Redacción:

Arroyo Pineda V, Fernández-Corada Sánchez A, Martín Alcalde E, Martínez Cruz S, Pérez Rodríguez I, Rubio Salvador AR, Fernández Agüero L, Ortiz Martín T, Sánchez de la Nieta MD, Tejada Cifuentes F, Lara Sánchez C, Jiménez de Andrés E, Alonso Moreno FJ, Martínez García R.

### Consejo Editorial:

Área de Farmacia del SESCAM; Comisiones del Uso Racional del Medicamento de las Gerencias de Atención Primaria de Albacete, Alcázar de San Juan, Ciudad Real, Cuenca, Guadalajara, Talavera de la Reina, Toledo y Comisiones de Farmacia y Terapéutica del Área de Salud de Puertollano, del Complejo Hospitalario de Albacete, Hospital Comarcal de Hellín, Hospital General de Ciudad Real, Hospital La Mancha Centro, Hospital Virgen de Altagracia, Hospital Gutiérrez Ortega, Hospital Virgen de la Luz, Hospital General Universitario de Guadalajara, Complejo Hospitalario de Toledo, Hospital Nacional Parapléjicos, Hospital Virgen del Valle y Hospital Ntra. Sra. del Prado.



Edita SESCAM - Área de Farmacia.

Dirección de correo: Eduardo Jiménez de Andrés. Secretaría Comité de Redacción. Área de Farmacia SESCAM. Avenida Río Guadiana, 4. Toledo 45071. Teléfono: 925/2741.00 Fax: 925/2741.44 e-mail: burm@sescam.jccm.es

I.S.S.N.: 1576-2416

D.L.: GU-142-2000