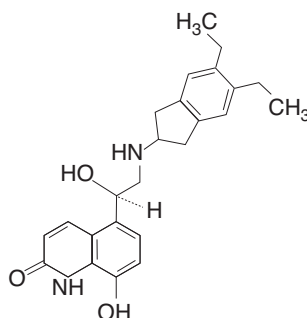
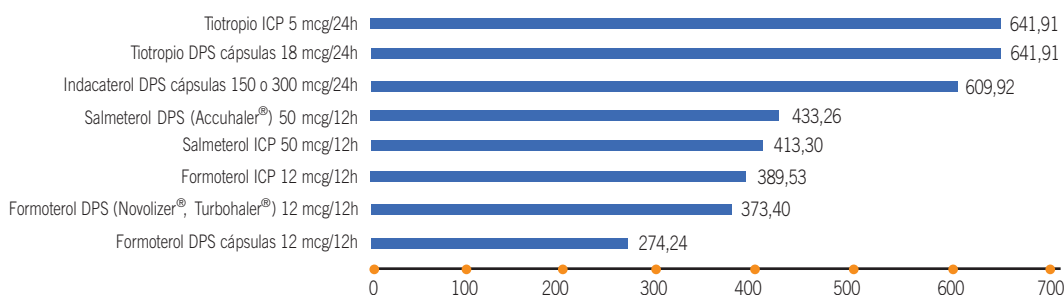


# INDACATEROL



<b>Medicamentos</b>	Onbrez Breezhaler®	Oslif Breezhaler®	Hirobriz Breezhaler®
<b>Presentaciones</b>	150 mcg, 30 cápsulas inhalación 300 mcg, 30 cápsulas inhalación		
<b>Grupo terapéutico</b>	R03AC Agonistas selectivos de receptores beta2-adrenérgicos		
<b>Condiciones de dispensación</b>	Con receta médica		

## Coste de tratamiento/año (PVP €)



DPS: Dispositivo polvo seco (Unidosis: cápsulas. Multidosis: Accuhaler, en alveolos u óvulos; resto, en depósito). ICP: Inhalador Cartucho Presurizado.

Fuente Remedios septiembre 2011

## Resumen

- Indacaterol (IN) es un agonista beta2-adrenérgico de larga duración inhalado (BALD), autorizado para el tratamiento broncodilatador de mantenimiento de la obstrucción de las vías respiratorias en pacientes adultos con enfermedad pulmonar obstructiva crónica (EPOC). No está indicado en el tratamiento del asma ni como tratamiento de rescate en episodios agudos de broncoespasmo. A diferencia de otros broncodilatadores, IN requiere una sola administración diaria.
- La eficacia y seguridad clínicas de IN se han valorado en pacientes con EPOC moderada-grave en estudios controlados con placebo, algunos de los cuales también incluyeron un brazo con tratamiento activo (formoterol, salmeterol o tiotropio).
- La variable principal de eficacia fue la mejora del volumen espiratorio forzado en el primer segundo (FEV1) a las 12 semanas de tratamiento, en la que IN resultó superior a placebo y similar a los comparadores activos. En las variables sintomáticas orientadas al paciente, incluidas como variables secundarias, IN no demostró diferencias relevantes.
- El perfil de seguridad de IN resultó similar al de los BALD disponibles. Las reacciones adversas más frecuentes fueron rinitis, tos tras la inhalación, infección de las vías respiratorias altas y cefalea, en su mayoría de carácter leve o moderado. No obstante, no hay datos de seguridad más allá de un año.
- La posible ventaja derivada de la administración de IN en dosis única no se ha traducido en una mejora relevante de los parámetros clínicos respecto a otros broncodilatadores. Además, en pacientes que requieran asociar corticoides inhalados dos veces al día, su utilización supondría el manejo de dos dispositivos diferentes con distintas pautas de administración.
- El coste del tratamiento con IN resulta bastante superior al de salmeterol y formoterol.

**IN no ha demostrado ventajas relevantes respecto a otros broncodilatadores de larga duración de acción en el tratamiento de mantenimiento de la EPOC: no es más eficaz, se desconoce su seguridad a largo plazo, y en la mayoría de los casos su coste resulta superior. Además, son necesarios estudios comparativos que incluyan variables principales orientadas al paciente.**

**En consecuencia, los broncodilatadores con mayor experiencia de uso y una relación beneficio-coste más favorable siguen manteniéndose como tratamiento de elección en pacientes con EPOC.**

## INDICACIONES Y POSOLOGÍA<sup>1,2</sup>

IN es un broncodilatador agonista selectivo de receptores beta2-adrenérgicos de larga duración (BALD) que actúa aumentando los niveles de AMPc y, como consecuencia, relajando el músculo liso bronquial. Ha sido autorizado por la Agencia Europea del Medicamento (EMA) para el tratamiento broncodilatador de mantenimiento de la obstrucción de las vías respiratorias en pacientes adultos con EPOC. No está indicado en el tratamiento del asma ni como tratamiento de rescate en episodios agudos de broncoespasmo. Para evitar su utilización en asma, fuera de indicación, se ha establecido un plan de gestión de riesgos. La dosis recomendada es una cápsula de 150 mcg una vez al día, y puede aumentarse hasta una dosis máxima de 300 mcg una vez al día.

IN no requiere ajuste de dosis en pacientes de edad avanzada, en insuficiencia hepática leve-moderada ni en pacientes con insuficiencia renal.

## EFICACIA

La eficacia de IN en el tratamiento de mantenimiento de la EPOC se ha valorado principalmente a corto plazo, en estudios controlados con placebo, algunos de los cuales también incluyeron un comparador activo. El informe de evaluación de la EMA recoge seis estudios publicados<sup>2</sup> -tres estudios pivotales<sup>3,5</sup> y tres estudios cruzados de corta duración realizados en pocos pacientes<sup>6-8</sup>-, a los que se añade un cuarto estudio<sup>9</sup>.

La variable principal utilizada para valorar la eficacia fue el cambio en el FEV1 a las 12 semanas de tratamiento, definiéndose como clínicamente relevante un incremento en el FEV1 de  $\geq 120$  ml.

Como variables secundarias orientadas al paciente para valorar síntomas se incluyeron: el porcentaje de días con mal control de los síntomas, cuya idoneidad se cuestionó por no ser una medida validada<sup>2</sup>; la mejoría en el estado de salud, medido con el St George's Respiratory Questionnaire (SGRQ); la mejoría en la disnea, expresada con la escala Transitional Dyspnea Index (TDI); y las exacerbaciones de la EPOC.

Ahora bien, dado que uno de los objetivos del tratamiento es el alivio de los síntomas, y la relación existente entre la espirometría y los síntomas es pobre, los estudios deberían haber incluido, además de las medidas de la función pulmonar (como el FEV1), variables principales que midieran el beneficio sintomático, tal y como recomienda la EMA<sup>10</sup>.

## Estudios controlados con placebo con/sin tratamiento activo

La eficacia de IN 150-300 mcg/24h se ha evaluado en pacientes con EPOC moderada-grave (FEV1  $\geq 30\%$  y  $< 80\%$ ) en cuatro estudios de diseño similar, multicéntricos, aleatorizados y controlados con placebo, de 12-52 semanas de duración<sup>3-5,9</sup>. En tres de ellos se incluyó además un brazo de tratamiento activo con 18 mcg/24h de tiotropio (TI)<sup>4</sup>, 12 mcg/12h de formoterol (FO)<sup>5</sup> ó 50 mcg/12h de salmeterol (SA)<sup>9</sup>. En el estudio que incluyó FO, las dosis utilizadas no fueron equivalentes puesto que se compararon dosis máximas de IN y superiores a las autorizadas (300 mcg y 600 mcg) frente a dosis de mantenimiento de FO (12 mcg/12h), en lugar de utilizar dosis máximas de FO (24 mcg/12h).

El **objetivo principal** de los estudios fue valorar la eficacia de **IN respecto a placebo** en la mejora de la función pulmonar (FEV1). Los resultados obtenidos a las 12 semanas no detectaron diferencias entre las dosis de IN 150 y 300 mcg, y mostraron un incremento en el FEV1 de 130-180 ml respecto a placebo, estadísticamente significativo y relevante clínicamente según los criterios establecidos<sup>3-5,9</sup>. En las variables orientadas al paciente, incluidas como variables secundarias, las mejoras de IN respecto a placebo sobre la disnea (TDI) y el estado de salud (SGRQ) tuvieron escasa relevancia clínica, y fueron dispares en cuanto al número o porcentaje de las exacerbaciones<sup>3-5</sup> aunque un análisis conjunto resultó favorable a IN<sup>2</sup>.

El análisis de **IN frente a los comparadores activos** se realizó principalmente en base a comparaciones indirectas, a partir de los resultados obtenidos frente a placebo. La comparación frente a TI y SA se planteó como objetivo secundario<sup>4,9</sup> y fue un objetivo exploratorio en el caso de FO<sup>5</sup>. En la variable principal (FEV1), IN obtuvo incrementos estadísticamente significativos pero sin relevancia clínica, y resultó no inferior a TI. En las variables secundarias, IN no fue mejor que TI, FO ni SA<sup>4,5,9</sup>. No obstante, el diseño de los estudios (comparación no ciega, dosis no equivalentes con FO...) no permiten obtener información concluyente.

## Estudios cruzados

Los tres estudios cruzados también incluyeron un comparador activo además de placebo. Sus resultados pueden proporcionar información sobre aspectos específicos del tratamiento con IN, como son su comienzo de acción rápido<sup>6</sup>, igual eficacia tras la administración nocturna o diurna<sup>7</sup> y su perfil espirométrico a lo largo de 24 horas<sup>8</sup>. Sin embargo, su diseño

presenta importantes limitaciones metodológicas (escaso número de pacientes, corta duración máximo 14 días, comparación no ciega con control activo) que condicionan su validez para obtener conclusiones y no modifican los resultados de los estudios anteriores.

## SEGURIDAD

### Efectos adversos<sup>1,2</sup>

Los datos procedentes de los ensayos sugieren que IN es bien tolerado y posee un perfil de seguridad similar al de otros BALD. Los efectos adversos más frecuentes fueron: rinofaringitis (9,1%), tos tras la inhalación (6,8%), infección de vías respiratorias altas (6,2%) y cefalea (4,8%). La mayoría tuvieron carácter leve a moderado y, excepto la tos, su frecuencia disminuyó al continuar el tratamiento.

A las dosis autorizadas, IN no parece tener potencial arritmogénico relacionado con la prolongación del intervalo QT del ECG.

No se dispone de datos de seguridad a largo plazo más allá de las 52 semanas de tratamiento.

### Interacciones, precauciones, contraindicaciones<sup>1,2</sup>

Los inhibidores de la CYP3A4 y de la glicoproteína P, principales responsables de su metabolismo, pueden aumentar hasta dos veces la exposición sistémica de IN, aunque no parece afectar a la seguridad. La administración concomitante de otros agentes simpaticomiméticos puede potenciar los efectos adversos de IN por lo que no debe utilizarse junto con otros agonistas beta2-adrenérgicos de larga duración. Tampoco debe administrarse junto con bloqueantes beta-adrenérgicos (incluidos colirios) ya que pueden debilitar o antagonizar su efecto.

Los agonistas beta2-adrenérgicos pueden inducir en algunos pacientes una hipocalcemia significativa, capaz de provocar efectos adversos cardiovasculares, por lo que IN debe utilizarse con precaución con derivados de la metilxantina, corticoides o diuréticos no ahorradores de potasio. También debe utilizarse con precaución en pacientes con trastornos cardiovasculares; y, dado que puede causar hiperglucemia, se recomienda vigilar estrechamente los niveles de glucosa en sangre en pacientes diabéticos.

Su uso está contraindicado en pacientes con hipersensibilidad a IN, a la lactosa o a alguno de los otros excipientes.

## Bibliografía

1. Onbrez Breezhaler®. Ficha técnica. European Medicines Agency. Disponible en: [http://www.ema.europa.eu/docs/es\\_ES/document\\_library/EPAR\\_Product\\_Information/human/001114/WC500053732.pdf](http://www.ema.europa.eu/docs/es_ES/document_library/EPAR_Product_Information/human/001114/WC500053732.pdf)
2. Committee for Medicinal Products for Human Use (CHMP). European Public Assessment Report (EPAR) for Onbrez Breezhaler® (indacaterol). London: European Medicines Agency; 2009. EMA/659981/2009. Disponible en: [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)
3. Feldman G, Slier T, Prasad N et al. Efficacy and safety of indacaterol 150 µg once-daily in COPD: a double-blind, randomized, 12-week study. *BMC Pulm Med* 2010;10:11.
4. 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;182:155-62.
5. Dahl R, Chung KF, Magnussen H et al. Efficacy of a new once-daily long-acting inhaled beta2-agonist indacaterol versus twice-daily formoterol in COPD. *Thorax* 2010;65:473-9.
6. Balint B, Watz H, Amos C et al. Onset of action of indacaterol in patients with COPD: comparison with salbutamol and salmeterol-fluticasone. *Int J Chron Obstruct Pulmon Dis* 2010;5:311-8.
7. Magnussen H, Verkindre C, Jack D et al. Indacaterol once-daily is equally effective dosed in the evening or morning in COPD. *Respir Med* 2010;104:1869-76.
8. LaForce C, Aumann J, Parreño L et al. Sustained 24-hour efficacy of once daily indacaterol (300 µg) in patients with chronic obstructive pulmonary disease: A randomized, crossover study. *Pulm Pharmacol Ther* 2011;24:162-8.
9. Kormann O, Dahl R, Centanni S et al. Once-daily indacaterol vs twice-daily salmeterol for COPD: a placebo-controlled comparison. *Eur Respir J* 2011;37:273-9.
10. The European Agency for the Evaluation of Medicinal Products. Committee for Proprietary Medicinal Products (CPMP). Points to consider on clinical investigation of medicinal products in the chronic treatment of patients with chronic obstructive pulmonary disease (COPD) (CPMP/EWP/562/98). 2009. Disponible en: [http://www.ema.europa.eu/docs/en\\_GB/document\\_library/Scientific\\_guideline/2009/09/WC50003557.pdf](http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Scientific_guideline/2009/09/WC50003557.pdf)