

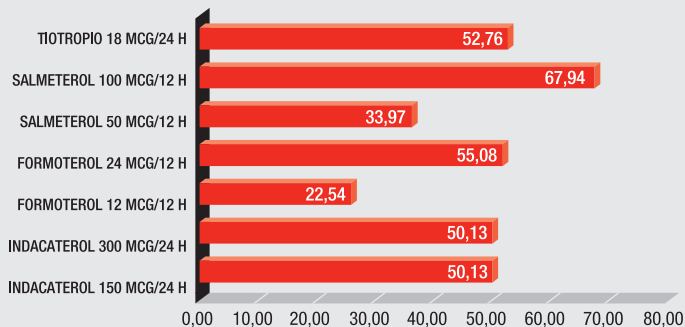
01/2011

# Indacaterol<sup>▲</sup> (Onbrez breezhaler<sup>®</sup>) en el tratamiento de mantenimiento en pacientes con EPOC

## Incertidumbres sobre su seguridad



Coste del tratamiento (€)



- El indacaterol es un agonista beta 2 de acción larga inhalado de administración única diaria autorizado para pacientes con EPOC.
- No ha demostrado ser clínicamente más eficaz que el tiotropio ni que los otros beta 2 de acción larga, salmeterol o formoterol.
- Los ensayos disponibles son a corto plazo, menos de 1 año, con pocos pacientes y con importantes criterios de exclusión, por lo que su perfil de seguridad no es concluyente.
- El rápido comienzo de acción podría dar lugar a un mal uso del fármaco al utilizarlo como terapia de rescate.

### Indicación terapéutica<sup>1</sup>

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

### Mecanismo de acción y farmacocinética<sup>1</sup>

Es un agonista parcial de los receptores beta 2 de larga duración que causa la relajación del músculo liso bronquial. Tras la inhalación, la mediana del tiempo para alcanzar las concentraciones séricas máximas es de 15 minutos, con una biodisponibilidad absoluta del 43%. El metabolito más abundante en el suero es un derivado hidroxilado producido principalmente por el isoenzima CYP3A4. La semivida de eliminación oscila entre 40 y 52 horas.

**No hay diferencias clínicas con los broncodilatadores que ya tenemos para la EPOC**



### Posología y forma de administración<sup>1</sup>

La dosis recomendada consiste en la inhalación, por medio de un dispositivo específico, del contenido de una cápsula de 150

mcg una vez al día. Se puede aumentar la dosis hasta 300 mcg/día (dosis máxima autorizada).

### Eficacia clínica

En tres de los ensayos frente a placebo había un brazo con tratamiento activo: en uno formoterol<sup>2</sup> (duración 12 meses), en otro salmeterol<sup>3</sup> (6 meses de duración) y, en el tercero, tiotropio<sup>4</sup> (ensayo abierto de 6 meses de duración). Las comparaciones entre el indacaterol y el salmeterol o el tiotropio fueron objetivos secundarios y con el formoterol fue un objetivo exploratorio.

Se excluyeron, entre otros, los pacientes con exacerbaciones o infecciones en las 6 semanas previas, diabéticos, asmáticos, con alteraciones bioquímicas importantes o con alargamiento del QT.

La calificación ha sido asignada conjuntamente por los Comités de Evaluación de Nuevos Medicamentos de Andalucía, Cataluña, País Vasco, Aragón y Navarra. La información que aquí se presenta es la disponible hasta el momento y es susceptible de modificaciones en función de los avances científicos que se produzcan. Se recuerda la gran importancia de notificar al Centro de Farmacovigilancia las sospechas de reacciones adversas de los nuevos medicamentos.

La variable principal fue una variable no orientada al paciente, el FEV<sub>1</sub> a las 12 semanas. Se consideró 120 ml como la diferencia mínima clínicamente relevante. Como variables secundarias principales orientadas al paciente se midieron los días de mal control, la variación en el estado de salud (escala SGRQ), la variación en la disnea (índice transicional de la disnea) y las exacerbaciones del EPOC.

En todos los ensayos la diferencia en el FEV<sub>1</sub> no fue clínicamente significativa. No hubo diferencias en las variables secundarias de eficacia clínica (disminución de las exacerbaciones, calidad de vida, disnea o días de mal control) medidas al final de los ensayos. No hay ensayos comparativos a largo plazo (más de un año).

Se ha evaluado el comienzo de acción frente a salbutamol (agonista beta 2 de acción rápida) y frente a salmeterol/fluticasona en un ensayo<sup>13</sup>. Se midió el FEV<sub>1</sub> a los 5 minutos después de una dosis única, aunque no se evaluó ninguna variable de trascendencia clínica. El indacaterol presentó un comienzo de acción similar al salbutamol y más rápido que el salmeterol/fluticasona. El indacaterol es un tratamiento de mantenimiento y no de rescate. No está claro que esta rapidez de acción suponga un beneficio clínico.

### Seguridad y precauciones de empleo

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

Las reacciones adversas más frecuentes (1-10%) recogidas en estudios clínicos, 2.154 pacientes hasta un año de tratamiento, fueron: rinitis, sinusitis, infección de las vías respiratorias altas, diabetes mellitus e hiperglucemia, cefalea, isquemia cardíaca, tos, dolor faringolaríngeo, rinorrea, congestión del tracto respiratorio, espasmos musculares, temblor y edema periférico.

En los ensayos clínicos se observó que un 17-20% de los pacientes presentaba una tos esporádica que solía aparecer tras la inhalación y duraba 5 segundos (10 segundos en fumadores). Esto puede que dificulte la utilización del fármaco al disminuir la adherencia al tratamiento y posiblemente la calidad de vida de los pacientes<sup>8</sup>.

El rápido comienzo de acción, similar al salbutamol<sup>13</sup>, se podría traducir en una utilización como medicación de rescate, por lo que habría que vigilar este potencial error de medicación. No hay datos de seguridad más allá de las 56 semanas.

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

**Contraindicaciones:** hipersensibilidad conocida a indacaterol o a alguno de sus excipientes (contiene lactosa).

**Precauciones:** no debe utilizarse en el tratamiento del asma debido a la ausencia de datos sobre resultados a largo plazo. Puede causar un broncoespasmo paradójico amenazante para la vida. No está indicado como tratamiento de rescate ni en episodios agudos de broncoespasmo. No aumentar la dosis diaria por encima de la dosis máxima de 300 mcg.

Utilizar con precaución en pacientes con trastornos cardiovasculares (enfermedad coronaria, infarto agudo de miocardio, arritmias cardíacas, hipertensión), con trastornos convulsivos o tirotoxicosis, y en pacientes que responden de forma inusual a los agonistas beta 2. Puede producir efectos cardiovasculares como incremento de la frecuencia del pulso, la presión sanguínea y alteraciones del electrocardiograma.

Puede inducir una hipocaliemia significativa capaz de provocar efectos adversos cardiovasculares. En pacientes con EPOC grave, la hipocaliemia puede acentuarse por la hipoxia y/o por el tratamiento concomitante, aumentando la susceptibilidad a las arritmias cardíacas. Se debe vigilar estrechamente la glucemia en pacientes diabéticos. No se ha investigado el uso en pacientes con diabetes no controlada.

#### Interacciones<sup>1</sup>

**No debe utilizarse conjuntamente con otros agonistas beta 2 de larga duración (solos o como integrantes de un tratamiento de combinación).**

La administración con fármacos con efecto hipocaliémico, teofilina, corticoides o diuréticos no ahorradores de potasio, pueden intensificar el efecto.

Los bloqueantes beta-adrenérgicos pueden debilitar o antagonizar el efecto de los agonistas beta 2. Usarlos conjuntamente sólo cuando esté claramente justificado (preferentemente los beta-adrenérgicos cardioselectivos).

Los fármacos inhibidores del CYP3A4 o de la glicoproteína P producen aumentos de hasta dos veces en la exposición sistémica del fármaco.

#### Situaciones especiales<sup>1</sup>

**Insuficiencia renal:** no se requiere ajuste de la dosis. **Insuficiencia hepática:** no se requiere ajuste de la dosis en insuficiencia hepática leve o moderada; no se dispone de datos en la grave. **Niños y adolescentes:** no existen datos en esta población. **Embarazo:** sólo debe utilizarse si los beneficios esperados superan los riesgos potenciales. **Lactancia:** no utilizar.

### Lugar en la terapéutica

El tratamiento farmacológico de la EPOC se utiliza para reducir los síntomas y/o las complicaciones. Debe ser progresivo, adecuándose a la gravedad de la obstrucción y de los síntomas, así como a la respuesta del paciente. Los broncodilatadores inhalados (agonistas beta-2 de acción larga y anticolinérgicos de acción larga) son la base del tratamiento sintomático en pacientes con EPOC y síntomas permanentes<sup>15</sup>. Los agonistas beta 2 de acción larga (salmeterol y formoterol) han demostrado disminuir las hospitalizaciones y las exacerbaciones de la EPOC respecto al placebo, no hay evidencia de la mejora de la mortalidad y no hay diferencias en beneficios en salud frente a los anticolinérgicos de acción larga (tiotropio)<sup>14,16</sup>.

El indacaterol es el primer agonista beta 2 de acción larga que requiere una sola administración diaria. Frente a otros agonistas beta 2 de acción larga ha demostrado una eficacia similar. Tampoco hubo diferencias frente a tiotropio en un ensayo abierto de corta duración.

Su perfil de seguridad no está bien establecido debido al bajo número de pacientes, seguimiento menor de un año e importantes criterios de exclusión. Los riesgos identificados (efectos proarrítmicos, cardiovasculares, hiperglucemia, hipocaliemia, complicaciones en pacientes asmáticos o broncoespasmo) son similares a los de los agonistas beta 2, pero no conocemos cuál va a ser su incidencia real.

A corto plazo presenta una mayor incidencia de efectos adversos, principalmente tos, junto a infecciones del tracto respiratorio alto y espasmos musculares. El comienzo de acción rápido, similar al salbutamol, se puede traducir en un mal uso del fármaco como medicación de rescate, que deberá ser tenido en cuenta a la hora de su prescripción.

No hay evidencias de que sea mejor que los otros agonistas beta 2 de acción larga que están en el mercado. **No tiene la indicación de tratamiento de los pacientes con asma y de momento no hay datos que avalen su uso junto a corticoides en pacientes con EPOC.**

#### Presentaciones

Onbrez breezhaler® (Novartis Farmacéutica S.A.) 150 mcg 30 cap + inhal pol (50,13 €), Onbrez breezhaler® 300 mcg 30 cap + inhal pol (50,13 €)

#### Bibliografía

Puede consultarse en el informe completo sobre indacaterol disponible en: <http://www.bit.navarra.es>



Servicio Navarro de Salud  
Osasunbidea

#### INFORMACIÓN:

Servicio de Prestaciones Farmacéuticas Plaza de la Paz s/n, 4ª planta - 31002 Pamplona T 848429047 F 848429010

#### COMITÉ DE EVALUACIÓN DE NUEVOS MEDICAMENTOS:

Iñaki Abad, M<sup>a</sup> José Ariz, Ana Azparren, Juan Erviti, Javier Garjón, Javier Gorricho, Antonio López, Rodolfo Montoya, Mikel Moreno, Lourdes Muruzábal