

07/01/2014

### SIM EXPRESS

#### Información dirigida a los profesionales de la salud

#### Indacaterol

Agonista Beta-2 Adrenérgico de acción prolongada. Broncodilatador. Código ATC: R03AC18

#### Mecanismo de acción

El *indacaterol* es un agonista parcial de los receptores Beta-2 Adrenérgicos, de acción prolongada, que actúa localmente como broncodilatador pulmonar, mediante la estimulación de la adenilciclasa intracelular. Esta enzima es responsable de catalizar la conversión de Adenosin Trifosfato (ATP) a Adenosin Monofosfato cíclico (AMPc). El aumento de los niveles de AMPc causa la relajación del músculo liso bronquial.

Está indicado para el mantenimiento a largo plazo de las obstrucciones del flujo de aire en los adultos con Enfermedad Pulmonar Obstructiva Crónica (EPOC), incluyendo bronquitis crónica y/o enfisema.

#### Dosificación

##### Adultos

##### *Enfermedad Pulmonar Obstructiva Crónica*

La dosis recomendada para el mantenimiento a largo plazo de la obstrucción del flujo del aire en adultos con EPOC es de: 75 µg vía oral inhalatoria, una vez al día, administrada sólo con el dispositivo correspondiente a cada producto comercial.

Debe administrarse todos los días a la misma hora. En caso de olvido de una dosis se debe aplicar la dosis siguiente en el horario habitual del próximo día.<sup>1</sup>

Se ha demostrado que la inhalación del contenido de una cápsula de 300 µg vía oral inhalatoria, una vez al día, ofrece beneficios clínicos adicionales en algunos pacientes, por ejemplo con respecto a la disnea, particularmente en pacientes con EPOC severa. La dosis máxima es de 300 µg una vez al día.<sup>1</sup>

Al iniciar el tratamiento, los agonistas Beta-2 Adrenérgicos de acción corta inhalados que se pueden estar administrando de forma regular, por ej., 4 veces al día, se deberían discontinuar y usarse sólo para el alivio sintomático de los síntomas respiratorios agudos.

No está indicado para el tratamiento del asma<sup>2</sup> o deterioro agudo de la EPOC.

#### Niños

La seguridad y efectividad del *indacaterol* no se ha establecido en pacientes pediátricos.

#### Poblaciones especiales

- *Personas de edad avanzada*

No se requiere ajuste de dosis.

<sup>1</sup> Información contenida en el prospecto del producto Onbrize Breezhaler® (*indacaterol*).

<sup>2</sup> A la fecha, no hay estudios que avalen su utilización en el tratamiento del asma.

- *Pacientes con insuficiencia renal*

No se requiere ajuste de dosis.

- *Pacientes con insuficiencia hepática*

No se requiere ajuste de dosis en pacientes con insuficiencia hepática leve o moderada. No hay datos disponibles para los pacientes con insuficiencia hepática grave.

- *Otras poblaciones*

No es necesario ajustar la dosis en función del efecto de la edad<sup>3</sup>, el sexo o el peso, de acuerdo con un análisis farmacocinético poblacional de 3 ensayos clínicos controlados (n=1.844). El análisis tampoco sugirió diferencia alguna en la farmacocinética entre los subgrupos étnicos en esta población.

## **Farmacocinética**

*Absorción:* la biodisponibilidad absoluta fue en promedio de 43-45% (inhalación oral).

*Distribución:* luego de una infusión intravenosa (IV) es extensamente distribuido, el volumen de distribución fue de 1.361-2.557 L, la unión a proteínas plasmáticas fue de 95,1% a 96,2%.

*Metabolismo:* Estudios *in vitro* mostraron que el *indacaterol* es metabolizado a o-glucurónido fenólico mediante una sola isoforma de la uridin difosfato glucosiltransferasas (UGT), la UGT1A1.

Es principalmente hidroxilado por el CYP3A4, el metabolito hidroxilado es el que se encuentra en mayor proporción en el suero.

*Excreción:* El clearance renal (0,46 a 1,2 L/hs.) es la vía menos representativa del clearance sistémico de eliminación (18,8 a 23,3 L/hs.), aproximadamente 2% a 6%. Menos del 2% es excretado en orina como fármaco sin cambios.

Después de la administración oral de *indacaterol*, la vía fecal de eliminación es dominante, (90% o más), el 54% de la dosis como fármaco inalterado y el 23% en forma de metabolitos hidroxilados.

*Tiempo de vida media:* 40 a 56 hs., tras la dosis diaria de 75 a 600 µg.

A partir de la acumulación de dosis repetidas, una vez al día, se calcula una vida media de 45,5-126 hs., con disminución de las concentraciones séricas de una manera multifásica.

## **Efectos adversos**

*Efectos cardiovasculares:* aumento de la presión arterial (diastólica y sistólica). Durante la farmacovigilancia poscomercialización se notificaron, palpitaciones, taquicardia.

*Efectos endócrinos/metabólicos:* hiperglucemia, hipopotasemia.

*Efectos gastrointestinales:* náuseas (2,4%).

*Efectos inmunológicos:* Durante la farmacovigilancia poscomercialización se reportaron reacciones de hipersensibilidad. Pueden ocurrir reacciones de hipersensibilidad inmediata, seguida a la administración de *indacaterol* tales como, dificultad en la respiración o para tragar, hinchazón de la lengua, labio y cara; rash en la piel.

*Efectos neurológicos:* dolor de cabeza (5,1%).

*Efectos respiratorios:* tos (6,5 a 24%), nasofaringitis (5,3%), dolor de garganta (2,2%). Durante la farmacovigilancia poscomercialización se notificó broncoespasmo paradójico.

*Otros:* disminución del efecto del fármaco.

Según estudios clínicos, existe un mayor riesgo de muerte en paciente con **asma** que fueron tratados con agonistas Beta-2 Adrenérgico de acción prolongada, incluyendo *indacaterol*.

## **Embarazo**

Se desconoce si atraviesa la placenta.

---

<sup>3</sup> En los estudios se incluyeron pacientes con EPOC tratados con *indacaterol* de 40-88 años de edad.

*Indacaterol* ha sido clasificado, **según la FDA**, como **Categoría C en el embarazo en todos los trimestres** (estudios en animales han mostrado un efecto adverso sobre el feto pero no existen estudios adecuados en la mujer embarazada). El fármaco debe ser administrado sólo si el beneficio potencial justifica el riesgo potencial para el feto.

### **Lactancia**

Las pruebas y/o los consensos de expertos disponibles, no son concluyentes o adecuados para determinar el riesgo del niño cuando se utiliza durante la lactancia. Se recomienda evaluar los beneficios potenciales del tratamiento con *indacaterol* en función de los riesgos potenciales, antes de prescribir este medicamento durante la lactancia.

Se desconoce si el *indacaterol* se excreta en la leche materna humana, estudios en animales han detectado el fármaco en la leche de ratas lactantes.

### **Precauciones**

- Se pueden producir síntomas agudos, incluyendo deterioro de la EPOC, que pueden requerir manejo médico; se recomienda reevaluar la utilidad de continuar con el tratamiento y la dosificación.
- No está recomendado el uso de *indacaterol* en episodios agudos de broncoespasmo; debería ser tratado con un agonista Beta-2 Adrenérgico de acción corta, si fuera necesario.
- Puede ocurrir broncoespasmo paradójico, con potencial riesgo de vida; se recomienda discontinuar inmediatamente el tratamiento y acudir al médico.
- Puede ocasionar eventos cardiovasculares, incluyendo: aumento del ritmo cardíaco, aumento de la presión sanguínea sistólica y/o diastólica, cambios en el ecocardiograma; discontinuar el tratamiento si fuera necesario.
- En personas con trastornos cardiovasculares, especialmente insuficiencia coronaria, arritmias cardíacas, hipertensión.
- Puede ocurrir hipopotasemia la que puede provocar eventos adversos cardiovasculares.
- En paciente con trastornos convulsivos.
- No está recomendado el uso concomitante de agonistas Beta-2 Adrenérgico de acción prolongada.
- En el deterioro agudo del EPOC, el uso no está recomendado.
- El uso excesivo puede indicar deterioro de la enfermedad.
- Puede provocar hiperglucemia.
- Uso concomitante de agentes simpaticomiméticos ya que puede potenciar sus efectos adversos.
- En personas con tirotoxicosis.
- Puede ocurrir reacciones de hipersensibilidad, incluyendo: dificultad en la respiración o deglución, hinchazón de la lengua, labios y cara; se recomienda discontinuar el uso inmediatamente.

### **Contraindicaciones**

- Hipersensibilidad al *indacaterol* o a alguno de los componentes del producto.

### **Indicaciones Terapéuticas**

#### *Usos aprobados por la ANMAT*

Para el tratamiento broncodilatador de mantenimiento a largo plazo, con una administración diaria, de la obstrucción de las vías respiratorias en pacientes con Enfermedad Pulmonar Obstructiva Crónica (EPOC).

### *Usos aprobados por la FDA*

Para el mantenimiento a largo plazo, de las obstrucciones del flujo aéreo en adultos con EPOC, incluyendo bronquitis crónica y/o enfisema.

### **Estudios de eficacia comparativa**

#### *Enfermedad Pulmonar Obstructiva Crónica*

#### *Bromuro de tiotropio*

En una revisión de la Cochrane de 7 estudios controlados, randomizados, de pacientes con EPOC (n= 12.223), el uso de tiotropio fue asociado con un menor número de exacerbaciones de la EPOC, un menor número de efectos adversos no fatales, y un menor número de abandono de los estudios, comparados con el uso de un Agonista Beta-2 Adrenérgicos de Acción Prolongada (ABAP), sin diferencias en la mortalidad detectada entre los grupos en tratamiento.

Los estudios comparan tiotropio con salmeterol (n= 8.936), formoterol (n= 431), *indacaterol* (n= 2.856). La duración del estudio fue de 3 a 12 meses.

Los resultados primarios incluyeron exacerbaciones que requirieron corticosteroides orales de pulso corto y/o antibióticos, y mortalidad por cualquier causa. Los resultados secundarios incluyeron ingresos hospitalarios (por todas las causas y debido a las exacerbaciones), Volumen Espiratorio Máximo en el primer segundo (VFE1), eventos adversos no fatales y los retiros del ensayo.

En general, los pacientes tratados con tiotropio tuvieron 26 exacerbaciones del EPOC /100 pacientes, en comparación con 29/100 pacientes tratados con ABAP. El análisis de subgrupo determinó que no hubo diferencias significativas en la tasa de exacerbaciones de EPOC con los diferentes tipos de ABAP.

Debido a la heterogeneidad entre los estudios, se calculó el resultado agrupado para la mortalidad mediante un modelo de efectos aleatorios. No hubo diferencias significativas en la mortalidad por todas las causas entre los pacientes que reciben tiotropio o un ABAP y el número total de eventos fueron demasiado bajos como para completar los análisis de subgrupos por tipo de ABAP.

La incidencia de hospitalización por exacerbación de la EPOC fue significativamente menor con tiotropio en comparación con los ABAP, pero no hubo diferencias significativas en la tasa de hospitalizaciones por todas las causas entre tiotropio y los ABAP.

Utilizando un modelo de efectos aleatorios, no hubo diferencias significativas en el VFE1 entre tiotropio y los ABAP.

Se informaron eventos adversos graves no fatales en el 10,1% de los pacientes tratados con tiotropio en comparación con el 11,1% de los pacientes tratados con los ABAP; hubo 14,5% de abandono de los pacientes en el grupo del tiotropio y 16,3% en el grupo de los ABAP.

**Nombre comercial:** Onbrize Breezhaler®

**Laboratorio:** Novartis

### **Bibliografía**

- ANMAT. Listado Oficial de Medicamentos Actualmente Comercializados (LOMAC). Onbrize Breezhaler®. Indacaterol. Disponible en: [http://www.anmat.gov.ar/prospectos/NOVARTIS/DISPO\\_4319-12\\_C55709.PDF](http://www.anmat.gov.ar/prospectos/NOVARTIS/DISPO_4319-12_C55709.PDF) Fecha última consulta 03/01/2014.
- Micromedex Inc-2013