

## Indakaterol, nowy długodziałający agonista receptora $\beta 2$ adrenergicznego

### *Indacaterol a new long acting $\beta 2$ agonist*

Maciej Ciebiada<sup>1</sup>, Marcin Barylski<sup>2</sup>, Małgorzata Górska-Ciebiada<sup>3</sup>

<sup>1</sup> Klinika Pneumonologii i Alergologii UM w Łodzi

<sup>2</sup> Klinika Chorób Wewnętrznych i Rehabilitacji Kardiologicznej UM w Łodzi

<sup>3</sup> Klinika Chorób Wewnętrznych i Diabetologii UM w Łodzi

### Streszczenie

Indakaterol jest nowym, długodziałającym agonistą receptora  $\beta 2$  adrenergicznego zarejestrowanym do leczenia chorych na przewlekłą obturacyjną chorobę płuc i aktualnie ocenianym w grupie chorych na astmę. Przeprowadzone badania kliniczne wykazały wysoką skuteczność leku w kontroli objawów klinicznych i poprawie parametrów spirometrycznych. Szybki początek działania, stabilny, długotrwały efekt bronchodylatacyjny utrzymujący się powyżej 24 godzin, dobra tolerancja i wysoki poziom bezpieczeństwa sprzyjają większej akceptacji leczenia, przestrzeganiu zaleceń lekarskich i poprawie kontroli objawów, a przez to poprawie jakości życia chorych na POChP i astmę. *Geriatrics 2011; 5: 41-46.*

*Słowa kluczowe: astma, przewlekła obturacyjna choroba płuc, indakaterol,  $\beta 2$  mimetyk*

### Summary

Indacaterol is a new, long-acting  $\beta 2$  adrenergic receptor agonist registered for the treatment of patients with chronic obstructive pulmonary disease and is currently evaluated in patients with asthma. Clinical trials demonstrated that indacaterol is very effective and improve symptoms control and the spirometric parameters. Rapid onset of action, stable, long-term bronchodilating effect sustained over 24 hours, good tolerance and a high level of security promote greater acceptance of treatment by patients, compliance with medical recommendations and improve disease control and thereby improve the quality of life in patients with COPD and asthma. *Geriatrics 2011; 5: 41-46.*

*Keywords: asthma, chronic obstructive pulmonary disease, indacaterol,  $\beta 2$  agonist*

### Wstęp

Długodziałający agonista receptora  $\beta 2$ -adrenergicznego odgrywają istotną rolę w leczeniu objawowym chorych na przewlekłą obturacyjną chorobę płuc [1]. Zmniejszają pułapkę powietrzną i rozdęcie przyczyniając się do poprawy czynności płuc, wydolności wysiłkowej i poprawy stanu zdrowia chorych na POChP [1]. U chorych na astmę długodziałający  $\beta 2$ -agonista, stosowani łącznie z glikokortykostero-

idami wziewnymi, poprawiają czynność płuc, zmniejszają objawy nocne, nasilenie objawów dziennych, zmniejszają częstość zaostrzeń i zmniejszają zużycie leków doraźnych [2]. W leczeniu chorych na POChP zalecane jest regularne stosowanie długodziałających leków rozszerzających oskrzela już od II stopnia ciężkości [1], natomiast u chorych na astmę długodziałający  $\beta 2$  agonista wprowadzani są w 3 stopniu leczenia, gdy krótkodziałający  $\beta 2$  agonista stosowany łącznie z małą dawką steroidu wziewnego lub leku antyleukotrieno-

wego okaże się niewystarczający w uzyskaniu kontroli objawów [2].

Stosowanie leków o przedłużonym działaniu jest wygodniejsze i bardziej skuteczne niż form krótko-działających. Sprzyja przestrzeganiu zaleceń lekarskich i ułatwia uzyskanie kontroli objawów. Wprowadzony w 2010 roku nowy, długodziałający agonista receptora  $\beta_2$ -adrenergicznego, indakaterol, charakteryzuje się szybkim początkiem i bardzo długim czasem działania, dobrą tolerancją i wysokim stopniem bezpieczeństwa. Przeprowadzone badania kliniczne udowadniają jego wysoką i długotrwałą skuteczność w poprawie parametrów czynnościowych płuc chorych na POChP i astmę.

### Właściwości farmakokinetyczne indakaterolu

Maleinian indakaterolu (indakaterol,  $C_{24}H_{28}N_2O_3$ ) jest R enancjomerem charakteryzującym się 43% biodostępnością po inhalacji pojedynczej dawki i średnim czasem niezbędnym do osiągnięcia maksymalnego stężenia w surowicy wynoszącym 15 minut [3,4]. Indakaterol *in vitro* wiąże się w 94,1-95,3 % z białkami surowicy ludzkiej a średni okres półtrwania w surowicy wynosi 45,5-126 godzin (po podaniu dożylnym 116-182 godziny) [4]. Stężenie indakaterolu w surowicy wzrastało wraz z powtarzanymi jednodziennymi dawkami (150-600  $\mu\text{g}$ ) i ulegało stabilizacji po 12-14 dniach leczenia [4]. Lek łatwo penetruje do tkanek (objętość dystrybucji po podaniu dożylnym wynosi 2557 L/kg; u szczura 26 L/kg) [4,5].

Indakaterol metabolizowany jest w wątrobie głównie przez enzymy CYP3A4 i w mniejszym stopniu przez CYP1A1, CYP2D6. Podana dawka indakaterolu wydalana jest w 65-98% w czasie 216 h [4], głównie z kałem w postaci niezmienionej (54%) i w postaci hydroksylowanych metabolitów indakaterolu (23% dawki podanej) a także w śladowych ilościach z moczem (tylko 2% w postaci niezmienionej). W badaniach nie wykazano różnic w farmakokinetyce indakaterolu w zależności od wieku, płci, masy ciała i rasy [3,4]. Nie wykazano także zmian dotyczących farmakokinetyki leku u chorych z łagodnym lub umiarkowanym zaburzeniem czynności wątroby natomiast u chorych z ciężkim zaburzeniem czynności wątroby i niewydolnością nerek farmakokinetyka leku nie była oceniana (indakaterol w śladowych ilościach wydalany jest z moczem) [5].

Początek działania indakaterolu oceniany w badaniach *in vitro* i *in vivo* jest szybki. W badaniach *in vitro* prowadzonych na elektrycznie stymulowanym mięśniu tchawicy świnki morskiej początek działania indakaterolu obserwowano po  $30 \pm 4$  min i był porównywalny z formoterolem ( $32 \pm 1$  min) i salbutamolem ( $28 \pm 3$  min) oraz istotnie szybszy niż dla salmeterolu ( $169 \pm 32$  min). Czas działania bronchodylacyjnego indakaterolu wynosił  $529 \pm 99$  min, salmeterolu  $475 \pm 130$  min, formoterolu  $158 \pm 30$  min i salbutamolu  $22 \pm 9$  min [6].

W badaniu Naline na wycinkach płuc ludzi, początek działania indakaterolu wynosił  $7,8 \pm 0,7$  min, nie różnił się istotnie od formoterolu  $5,8 \pm 0,7$  min i salbutamolu  $11 \pm 4,0$  min i był istotnie szybszy niż salmeterolu ( $19,4 \pm 4,3$  min) [7]. W badaniu Sturtona początek działania indakaterolu  $3,0 \pm 0,2$  min, był porównywalny z albuterolem  $1,6 \pm 0,3$  min i formoterolem  $2,0 \pm 0,3$  min, a początek działania salmeterolu był wyraźnie późniejszy i wynosił  $6,6 \pm 0,3$  min ( $p < 0,05$ ) [8]. Obserwowana w czasie pierwszych 40 minut od podania indakaterolu odpowiedź bronchodylacyjna była większa niż po podaniu salmeterolu [6,9]. Indakaterol wykazuje szczyt działania między 2-4 godziną od podania [4] a czas działania utrzymywał się powyżej 24 godzin [10-13]. Efekt bronchodylacyjny nie zależał od pory podania leku (rano/wieczór) [4]. Nie wykazano zjawiska tachyfilaksji z utratą zdolności do rozszerzania oskrzeli po podaniu wielokrotnym indakaterolu w czasie 7 dni [14], 28 dni [13,15] i 12 tygodni obserwacji [4,16]. Lek nie zmniejsza więc działania rozkurczowego  $\beta_2$  agonistów krótko-działających stosowanych doraźnie.

Selektywność, powinowactwo, siłę działania i wewnętrzną aktywność indakaterolu oceniano w wielu badaniach *in vitro* i *in vivo* na modelach zwierzęcych [6,9] i ludzkich [7]. W badaniach *in vitro* wykazano, że indakaterol najłatwiej łączy się z receptorem  $\beta_2$  (24 łatwiej niż z  $\beta_1$  i 20 razy łatwiej niż z  $\beta_3$ ) [4]. Indakaterol posiada większą zdolność wiązania z receptorem  $\beta_2$  niż salbutamol, ale mniejszą niż formoterol i salmeterol (salmeterol > formoterol > indakaterol > salbutamol) [6]. Podobnie jak salmeterol jest częściowym agonistą receptora  $\beta_2$  adrenergicznego [4,8]. Przy założeniu, że zdolność pobudzania receptora  $\beta_2$  przez izoprenalinę wynosi 100 % aktywność pełnych agonistów: formoterolu i fenoterolu wynosi 100%, salmeterolu 38%, salbutamolu 47% a indakaterolu 73% [6]. Wykazuje także najwyższą aktywność wewnętrzną [4,8]. Aktywność wewnętrzną indakaterolu,

oceniana na podstawie zdolności rozkurczania *in vitro* drobnych oskrzeli wycinków płuc skurczonych w wyniku działania karbacholu wynosiła  $73 \pm 27\%$ , formoterolu  $67 \pm 11\%$ , salmeterolu  $35 \pm 5\%$  a salbutamolu  $48 \pm 4\%$  [8].

## Wskazania i przeciwwskazania do stosowania indakaterolu

Indakaterol zalecany jest obecnie do przewlekłego leczenia chorych na umiarkowaną lub ciężką postać przewlekłej obturacyjnej choroby płuc. Możliwość jednorazowego przyjmowania na dobę może być pomocna w poprawie przestrzegania zaleceń lekarskich, systematycznego leczenia i poprawie kontroli objawów choroby. W Polsce zarejestrowany jest od sierpnia 2010 roku do leczenia chorych na POChP [4,5]. Obecnie trwają lub zakończyły się badania oceniające skuteczność indakaterolu w leczeniu astmy. Wyniki tych badań sugerują wysoką przydatność leku w leczeniu chorych na astmę. W chwili obecnej na rynku nie ma dostępnych preparatów łączonych indakaterolu z glikokortykosteroidem wziewnym. Trwają badania II fazy oceniające skuteczność łącznego stosowania indakaterolu z mometazonem [17] i lekami antycholinergicznymi. Indakaterolu nie należy stosować u osób, u których może występować nadwrażliwość na substancję czynną, laktozę lub substancje pomocnicze. Nie ma danych dotyczących bezpieczeństwa stosowania indakaterolu u kobiet ciężarnych i karmiących (w badaniach na zwierzętach indakaterol przenikał do mleka) [4,5].

## Dawkowanie

Indakaterol w Polsce i Europie zarejestrowany jest obecnie tylko do leczenia podtrzymującego chorych na przewlekłą obturacyjną chorobę płuc [5]. Zalecane jest przyjmowanie leku raz dziennie. Możliwe jest podawanie leku zarówno w postaci MDI (*multi dose inhaler*), jak i SD-DPI (*single dose dry powder inhaler*). W postaci SD-DPI indakaterol przygotowany jest w postaci suchego proszku (150  $\mu\text{g}$  lub 300  $\mu\text{g}$ ) w kapsułkach przeznaczonych do wdychania z aerolizera (Breezhaler, Novartis). Aerolizer jest ulepszoną wersją inhalatora dostępnego dotychczas na rynku, stosowanego do wziewania formoterolu i budezonidu. Zalecana dawką dobową jest 150  $\mu\text{g}$ . W uzasadnionych przypadkach lekarz może zwiększyć dawkę do 300  $\mu\text{g}$  na dobę [5].

## Ocena skuteczności indakaterolu w leczeniu chorób obturacyjnych

Zarówno u chorych na astmę jak i POChP indakaterol podany jednorazowo powoduje szybki efekt bronchodylatacyjny utrzymujący się przez co najmniej 24 godziny.

## Indakaterol w leczeniu chorych na POChP

Skuteczność kliniczna indakaterolu oceniana była w wielu badaniach klinicznych III fazy z udziałem chorych na przewlekłą obturacyjną chorobę płuc.

W badaniach INVOLVE, INHACE i INLIGHT oceniano poprawę natężonej objętości wydechowej pierwszosekundowej (FEV1) po 1-tygodniowej terapii indakaterolem.

W badaniu INVOLVE, trwającym łącznie 52 tygodnie („*cross over*”), porównano skuteczność jednorazowej dobowej dawki 300  $\mu\text{g}$  ( $n = 437$ ) lub 600  $\mu\text{g}$  indakaterolu ( $n = 425$ ) ze skutecznością formoterolu podawanego dwa razy na dobę (po 12  $\mu\text{g}$ ,  $n = 434$ ) i placebo ( $n = 432$ ). Po 12 tygodniach leczenia przyrost FEV1 w grupie leczonej indakaterolem był istotnie wyższy niż w grupie otrzymującej placebo (170 ml,  $p < 0,001$ ) a nawet istotnie wyższy niż w grupie leczonej formoterolem (100 ml,  $p < 0,001$ ). Skuteczność indakaterolu w dawce 600  $\mu\text{g}$  była wyższa niż w dawce 300  $\mu\text{g}$  /dobę [10].

Do badania INHANCE (26 tygodni) włączono chorych na POChP leczonych indakaterolem w dawce 150  $\mu\text{g}$  (skuteczność = 416) lub 300  $\mu\text{g}$  ( $n = 416$ ), tiotropium 18  $\mu\text{g}$ /dobę ( $n = 415$ ) i placebo ( $n = 418$ ) [18]. Po 12 tygodniach leczenia przyrost FEV1 był najwyższy w grupach leczonych indakaterolem (po 180 ml) a w grupie leczonej tiotropium był mniejszy (140 ml). Zmiany te były istotnie wyższe w porównaniu z grupą otrzymującą placebo ( $p < 0,001$ ). W porównaniu z placebo istotnie zmniejszyła się także liczba dni z nieodpowiednio kontrolowanymi objawami w czasie 26 tygodni obserwacji (indakaterol 150  $\mu\text{g}$ : 31,3 dni, indakaterol 300  $\mu\text{g}$ : 30,8 dni, tiotropium: 31,0 dni, placebo: 34,0 dni  $p < 0,05$  placebo vs wszystkie grupy) [18].

W badaniu INLIGHT w czasie 12 tygodni porównywano skuteczność indakaterolu w jednej dawce dobowej (150  $\mu\text{g}$ ,  $n = 211$ ) z placebo ( $n = 205$ ). Na zakończenie badania przyrost FEV1 był istotnie

wyższy w grupie leczonej indakaterolem niż w grupie otrzymującej placebo (130 ml,  $p < 0,001$ ). W grupie leczonej aktywnie zaobserwowano także istotne zmniejszenie liczby dni bez zaostrzeń (31,2 dni vs 40,2 dni,  $p < 0,01$ ) [19].

W badaniu Beiera oceniano wpływ indakaterolu (300 µg w jednej dawce dobowej) i formoterolu (w dwóch dawkach na dobę po 12 µg) względem placebo na wartości IC (*inspiratory capacity*) i FEV<sub>1</sub> w czasie 24 godzin. Zarówno indakaterol, jak i formoterol istotnie poprawiały wartości FEV<sub>1</sub> w stosunku do placebo w czasie całego okresu obserwacji. Szybkość poprawy FEV<sub>1</sub> po indakaterolu i formoterolu była porównywalna, jednak szybkość poprawy IC w grupie leczonej indakaterolem była istotnie większa w porównaniu do grupy otrzymującej formoterol. Wykazano także, że indakaterol powodował większy przyrost FEV<sub>1</sub> w czasie całego okresu obserwacji w porównaniu z formoterolem i różnica ta była istotna także po 12 godzinach od przyjęcia pierwszej dawki formoterolu. Istotna była także różnica między grupami w zakresie poprawy FEV<sub>1</sub> 24 godziny po podaniu porannej dawki indakaterolu (czyli 12 godzin po podaniu drugiej dawki formoterolu) w grupie leczonej indakaterolem [20].

W badaniu Kato [3] indakaterol w dawce 150 µg, 300 µg i 600 µg istotnie poprawiał wartość FEV<sub>1</sub> już w 5 minucie od inhalacji a korzystny efekt bronchodylacyjny utrzymywał się powyżej 24 godzin. Poprawa parametrów czynnościowych płuc była taka sama w grupach leczonych indakaterolem w dawce 300 µg i 600 µg i była istotnie wyższa niż w grupie leczonej indakaterolem w dawce 150 µg [3].

Volgemeier i wsp oceniał skuteczność indakaterolu (150 µg, 300 µg) w porównaniu z tiotropium (18 µg) i placebo u chorych na POChP (n = 153) w czasie 14 dni leczenia w modelu „*cross over*”. Wszystkie leki istotnie zwiększały wartość FEV<sub>1</sub> w czasie całego okresu obserwacji w porównaniu z placebo. Zaobserwowana poprawa FEV<sub>1</sub> była największa w grupie leczonej indakaterolem. Indakaterol powodował także większy przyrost FEV<sub>1</sub> niż tiotropium już w 5 minucie od inhalacji leku a różnica ta utrzymywała się w czasie całego okresu obserwacji (dla dawki indakaterolu 300 µg) i w większości punktów pomiarowych (dla dawki 150 µg). Różnica FEV<sub>1</sub> w czasie leczenia tiotropium i indakaterolem, choć zauważalna pirometrycznie nie uzyskiwała statusu poprawy istotnej klinicznie [21].

## Indakaterol w leczeniu chorych na astmę

W badaniu Beeha [22] z udziałem 42 chorych na astmę oceniano skuteczność pojedynczej dawki indakaterolu (50 µg, 100 µg, 200 µg lub 400 µg) w wielu punktach czasowych w czasie 26 godzinnej obserwacji. Lek w dawce 200 µg i 400 µg istotnie zwiększał wartość FEV<sub>1</sub> już w 5 minucie, a w dawkach 50 µg i 100 µg w 10 minucie od podania, ale istotna, długotrwała poprawa względem placebo utrzymywała się tylko dla dawki 200 µg (do 25 godzin) i 400 µg (do 26 godzin). Mniejsza była też w badanych grupach konieczność stosowania doraźnych β<sub>2</sub> agonistów. Najwyższa dawka indakaterolu okazała się istotnie skuteczniejsza w zakresie poprawy wartości FEV<sub>1</sub> od innych dawek indakaterolu jednak różnica ta nie była obserwowana we wszystkich punktach czasowych. Po dokonaniu oceny skuteczności i ryzyka wystąpienia objawów niepożądanych ustalono, że optymalna dawką indakaterolu jest 200 µg. Indakaterol we wszystkich dawkach stosowanych w badaniu był dobrze tolerowany [22].

LeForce porównywał skuteczność pojedynczej dawki indakaterolu (150, 300 i 600 µg), z 2 dawkami formoterolu (w odstępie 12 godzin) i placebo w badaniu „*cross over*” z udziałem 42 chorych na astmę. Istotna, 24 godzinna poprawa wartości FEV<sub>1</sub> była obserwowana po wszystkich dawkach indakaterolu i po 2 dawkach formoterolu. Wykazano istotnie większą poprawę parametrów spirometrycznych dla dawki 300 µg i 600 µg w porównaniu z dawką 150 µg i 2 dawkami formoterolu [23]. Indakaterol we wszystkich stosowanych w badaniu dawkach był dobrze tolerowany i nie powodował istotnie częściej od placebo objawów niepożądanych [23]. Le Force [14] wykazał także skuteczność indakaterolu przyjmowanego 1 raz na dobę w czasie 7 dni leczenia w dawkach 50 µg, 100 µg, 200 µg i 400 µg w porównaniu z placebo. Lek istotnie poprawiał FEV<sub>1</sub> już w 5 minucie po inhalacji a poprawa utrzymywała się przez cały 7 dniowy czas obserwacji. Za optymalną dawkę terapeutyczną badacze uznali 200 µg, co później dodatkowo zostało potwierdzone u astmatyków w badaniach Kanniesa [24] i Chuchalin [15].

W podobnym do zastosowanego przez LeForca modelu badania Sugihara wykazał szybką i 24 godzinną poprawę FEV<sub>1</sub> po zainhalowaniu pojedynczej dawki indakaterolu (150, 300 lub 600 µg,) a uzyskana poprawa była szybsza i istotnie większa niż po salmeterolu. Wysoko oceniono w tym badaniu bez-

pieczeństwo i tolerancję indakaterolu we wszystkich stosowanych dawkach [25].

## Objawy niepożądane

Indakaterol w dawkach 150 µg, 300 µg i 600 µg [16,20] u chorych na POChP oraz w dawkach 200 µg, 400 µg, 800 µg [15,22] u chorych na astmę jest lekiem bezpiecznym i dobrze tolerowanym. Nie zwiększa istotnie czasu trwania QTc, nie powoduje tachykardii, wzrostu ciśnienia tętniczego, nie zmienia istotnie stężenia potasu i glukozy w surowicy [3,4,11,13-16,22,23,25] i nie powoduje bronchospasmu [4]. Nawet kilkakrotne przyjęcie leku w dawce poniżej 800 µg nie wpływało istotnie na częstość pracy serca [4].

Częstość zdarzeń niepożądanych w grupie leczonej indakaterolem była porównywalna z częstością zdarzeń po innych lekach wziewnych (tiotropium, formoterol, salmeterol) i po placebo zarówno u chorych na POChP [10,18,19], jak i na astmę [15,22]. Najczęstszym objawem niepożądanym zgłaszanym przez chorych leczonych podstawową dawką indakaterolu (150 µg /dobę) był nieżyt nosa i zapalenie gardła (9%), kaszel (5-7%), infekcja górnego odcinka układu oddechowego (6%) i ból głowy (5%-7%) [5,22]. Najbardziej dokuczliwym objawem niepożądanym był kaszel pojawiający się po inhalacji leku u 5-28,4% chorych (w zależności od dawki w zakresie 50-800 µg). Jednak nasilenie tego objawu było niewielkie, kaszel

był przejściowy i nie zmuszał chorych do zaprzestania terapii [3,15,16, 22]

## Podsumowanie

Indakaterol jest nowym agonistą receptora β2 adrenergicznego o szybkim początku i długim, ponad 24-godzinnym czasie działania, charakteryzującym się skutecznością przewyższającą niekiedy obecnie stosowane długodziałające leki bronchodylatoryjne i wysokim poziomem bezpieczeństwa. Przeprowadzone badania potwierdziły wysoką efektywność leku w poprawie parametrów czynnościowych płuc, zmniejszeniu nasilenia duszności, poprawie tolerancji wysiłku i jakości życia chorych na POChP i astmę. Obecnie prowadzone są także badania kliniczne z wykorzystaniem preparatów łączonych indakaterolu z glikokortykosteroidem wziewnym i indakaterolu z nowym, długodziałającym lekiem cholinolitycznym, które mogą dodatkowo poprawić tolerancję, bezpieczeństwo i skuteczność leczenia.

Adres do korespondencji:

Maciej Ciebiada

Klinika Pneumonologii i Alergologii

Uniwersytet Medyczny w Łodzi

Ul. Kopcińskiego 22; 90-153 Łódź

Tel./Fax: (+48 42) 678 21 29

E-mail: maciej\_ciebiada@op.pl

## Piśmiennictwo

1. Rabe KF, Hurd S, Anzueto A, et al. Global initiative for chronic Obstructive Lung Disease. *Am J Respir Crit Care Med* 2007;15:532-55.
2. Global Initiative for Asthma. Global Strategy for Asthma Management and prevention (GINA), National Institutes of Health/National Heart, Lung and Blood Institute, Bethesda, USA, 2009.
3. Kato M, Makita H, Uemura K, et al. Bronchodilator efficacy of single doses of indacaterol in japanese patients with COPD: a randomised, double-blind, placebo-controlled trial. *Allergology International* 2010;59:285-93.
4. European Medicines Agency. Assessment report for Hirobreez Breezhaler. London, 17 December 2009. <http://www.emea.europa.eu> .
5. Summary of Product Characteristics: OnBrez, Novartis. [www.ema.europa.eu](http://www.ema.europa.eu) (Accessed 07/07/2010).
6. Battram C, Charlton SJ, Cuenoud B, et al. In vitro and in vivo pharmacological characterization of 5-[(R)-2-(5,6-diethyl-indan-2-ylamino)-1-hydroxy-ethyl]-8-hydroxy-1 H-quinolin-2-one (indacaterol), a novel inhaled beta(2) adrenoceptor agonist with a 24-h duration of action. *J Pharmacol Exp Ther* 2006;317:762-70.
7. Naline E, Trifilieff A, Fairhurst RA, et al. Effect of indacaterol, a novel long-acting beta2-agonist, on isolated human bronchi. *Eur Respir J* 2007;29:575-81.
8. Sturton RG, Trifilieff A, Nicholson AG, et al. Pharmacological characterization of indacaterol, a novel once daily inhaled β2 adrenoceptor agonist, on small airways in human and rat precision-cut lung slices. *J Pharm Exp Ther* 2008;324:270-75.
9. Sayers I, Hawley J, Stewart CE, et al. Pharmacogenetic characterization of indacaterol, a novel b2-adrenoceptor agonist. *Brit J Pharm* 2009;158:277-86.

10. 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;65:473-9.
11. 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* 2010; 7 Epub.
12. Beeh KM, Derom E, Kannies F i wsp. Indacaterol: the first once daily β2-agonist with 24-hour bronchodilation. *Eur Respir J* 2005;26:1725.
13. Chuchalin AG, Tsoi AN, Richter K, et al. Cardiovascular safety of indacaterol, a novel 24-hour β2-agonist, in patients with stable asthma. *Eur Respir J* 2005;26:253.
14. LaForce C, Alexander M, Deckelmann R i wsp. Indacaterol provides sustained 24 h bronchodilation on once daily dosing in asthma: a 7-day dose-ranging study. *Allergy* 2008; 63:103-11.
15. Chuchalin A, Tsoi AN, Richter K, et al. Safety and tolerability of indacaterol in asthma: a randomized, placebo-controlled 28-day study. *Respir Med* 2007;101:2065-75.
16. Beier J, Chanez P, Martinot JB, et al. Safety, tolerability and efficacy of indacaterol, a novel once-daily β2-agonist, in patients with COPD: a 28-day randomised, placebo controlled clinical trial. *Pulm Pharmacol Ther* 2007;20:740-9.
17. Maltais F, Hamilton A, Marciniuk D, et al. Improvements in symptomlimited exercise performance over 8 h with once daily tiotropium in patients with COPD. *Chest* 2005;128:1168-78.
18. 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.
19. Feldman G, Siler T, Prasad N, et al. Efficacy and safety of indacaterol 150 micrograms once-daily in COPD: a double-blind, randomised, 12-week study. *BMC Pulm Med* 2010;8:10-11.
20. Beier J, Beeh KM, Brookman L, et al. Bronchodilator effects of indacaterol and formoterol in patients with COPD. *Pulm Pharm Ther* 2009;29:492-6.
21. Vogelmeier C, Ramos-Barbon D, Jack D, et al. Indacaterol provides 24-hour bronchodilation in COPD: a placebo-controlled blinded comparison with tiotropium. *Resp Res* 2010;11:135.
22. Beeh KM, Derom E, Kannies F, et al. Indacaterol, a novel inhaled b2-agonist, provides sustained 24-h bronchodilation in asthma. *Eur Respir J* 2007;29:871-8.
23. LaForce C, Korenblat C, Osborne P, et al. 24-hour bronchodilator efficacy of single doses of indacaterol in patients with persistent asthma: comparison with placebo and formoterol. *Curr Med Res Opin* 2009;25:2353-9.
24. Kannies F, Boulet LP, Pierzchala W, et al. Efficacy and safety of indacaterol, a new 24-hour β2-agonist, in patients with asthma: a dose-ranging study. *J Asthma* 2008;45:887-92.
25. Sugihara N, Kanada S, Haida M i wsp. 24-h bronchodilator efficacy of single doses of indacaterol in Japanese patients with asthma: a comparison with placebo and salmeterol. *Respir Med* 2010;104:1629-37.