

Aclidinio

▼Bretaris Genuair®, ▼Eklira Genuair® para el tratamiento de la EPOC. Salvo que es un anticolinérgico, ¿qué sabemos de él?

Indicaciones¹

Tratamiento broncodilatador de mantenimiento para aliviar los síntomas en adultos con EPOC.

Mecanismo de acción¹

El aclidinio es un antagonista selectivo competitivo de receptores muscarínicos. La activación de estos receptores colinérgicos produce contracción del músculo liso de las vías respiratorias y su antagonismo produce broncodilatación.

Posología y forma de administración¹

La dosis comercializada es de 322 mcg de aclidinio, que equivale a la dosis recomendada de una inhalación de 400 mcg/12h de bromuro de aclidinio. La administración se realiza mediante el inhalador multidosis de polvo seco Genuair®.

Eficacia clínica

Se han realizado 3 ensayos clínicos aleatorizados, doble ciego, de grupos paralelos, frente a placebo para establecer la eficacia y seguridad de aclidinio⁴: estudio pivotal ATTAIN⁵ (n=828) de 24 semanas de duración y los estudios de apoyo ACCORD I⁶ (n=561) y ACCORD II⁴ (n=544) de 12 semanas. Se incluyeron pacientes de 40 años o más, fumadores o con antecedentes de consumo de tabaco y diagnosticados de EPOC y con un grado de severidad moderado a grave (según la clasificación GOLD: FEV₁/FVC <0,7 y FEV₁ <80% del valor teórico). Se excluyeron pacientes con asma, infección del tracto respiratorio, exacerbación de la EPOC en las 6 semanas previas (3 meses en caso de hospitalización) y patología cardiovascular.

La variable principal de eficacia en los tres estudios fue el cambio del FEV₁ respecto al basal antes de la primera dosis matutina (FEV₁ valle). Aunque existe controversia, puede considerarse clínicamente relevante una variación en el FEV₁ >100 ml⁴.

El resultado fue de FEV₁ valle de 128 ml (IC95%: 85 a 170; p<0,0001) en el ensayo ATTAIN5 (24 semanas) y de 124 ml (IC95%: 83 a 164; p<0,0001) en el ensayo ACCORD I6 (12 semanas) favorables a aclidinio y comparados con placebo. Los resultados del ACCORD II (no publicado) mostraron diferencias menores sin alcanzar la relevancia clínica: FEV₁ valle de 72 ml (IC95%: 29 a 115; p<0,05)⁴.

Se realizó una extensión de los estudios ACCORD I y ACCORD II para obtener resultados de

eficacia a largo plazo. Los resultados sugieren que los beneficios se mantienen hasta la semana 52⁷.

Posteriormente, se ha publicado un ensayo fase III (LAS 9) realizado en pacientes con EPOC moderado-grave con el objetivo de demostrar superioridad frente a placebo. Incluía tres brazos de tratamiento: aclidinio 400 mcg/12h, tiotropio 18 mcg/24h y placebo (2:2:1). La variable de eficacia fue el cambio del FEV_{1 0a24} desde la situación basal y a las 6 semanas de tratamiento. No se observaron diferencias significativas entre aclidinio y tiotropio, en ninguna de las variables estudiadas (FEV_{1 0a24}: 150 ml vs 140 ml para aclidinio y tiotropio, respectivamente; diferencia entre grupos: (10 ml; IC95%: -36 a 56)^{1,8}.

No hay evidencia de que aporte algo al tratamiento de la EPOC con otros broncodilatadores de acción larga.

En el caso de las exacerbaciones, a pesar de que la frecuencia de exacerbaciones moderadas o graves fue inferior en el grupo de aclidinio 400 mcg, la diferencia frente a placebo no fue estadísticamente significativa en ninguno de los estudios por separado.

Seguridad

Reacciones adversas¹

En el análisis conjunto de los datos, el porcentaje de efectos adversos fue similar entre el grupo de aclidinio (50,2%) y el placebo (53,7%). Las reacciones adversas más frecuentes, sin tener en cuenta las exacerbaciones, fueron las cefaleas (6,6% vs 5%) y nasofaringitis (5,5% vs 3,9%), respectivamente.

Las infecciones de tracto urinario fueron más frecuentes con aclidinio que con placebo y en el ensayo ATTAIN se observaron diferencias entre ambos grupos: 2,2% (aclidinio) vs 0,7% (placebo).

FICHA DE EVALUACIÓN TERAPÉUTICA

www.bit.navarra.es @BITNavarra.es

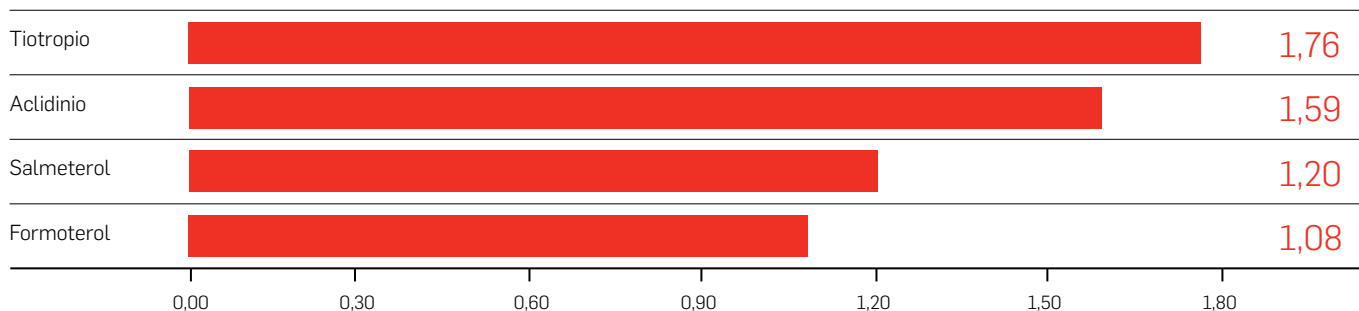
Resumen

- No se han realizado comparaciones directas entre aclidinio y otros broncodilatadores de acción larga.
- Comparado con placebo, el aclidinio 400 mcg/12 horas mejora los parámetros espirométricos aunque la relevancia clínica de esta mejora es modesta.
- Se han descrito efectos adversos relacionados con la conducción cardíaca por lo que la EMA ha solicitado un estudio post-autorización para monitorizar los eventos adversos cardiovasculares.
- Debe usarse con precaución en pacientes con cardiopatía.

4	IMPORTANTE MEJORA TERAPÉUTICA
3	MODESTA MEJORA TERAPÉUTICA
2	SÓLO APORTA EN SITUACIONES CONCRETAS
1	NO SUPONE AVANCE TERAPÉUTICO
0	INFORMACIÓN INSUFICIENTE

La calificación ha sido asignada conjuntamente por los Comités de Evaluación de Nuevos Medicamentos de Andalucía, Cataluña, País Vasco, Aragón y Navarra. Esta información es susceptible de modificaciones en función de la evolución del conocimiento científico. Notifique las sospechas de reacciones adversas en www.notificaram.es

COSTE DIARIO DEL TRATAMIENTO (€)



Los abandonos ocurrieron un 15% en el grupo placebo y un 6,3% en el grupo de aclidinio. Los abandonos por efectos adversos ocurrieron un 4% en el grupo placebo frente a un 3% en el aclidinio.

Los revisores de la EMA sospecharon de una aparente relación entre la administración de aclidinio y la alteración de la conducción auriculoventricular en base a datos a largo plazo y solicitaron la realización de un estudio para monitorizar los eventos adversos cardiovasculares.

Contraindicaciones

Hipersensibilidad al aclidinio, la atropina o sus derivados, incluidos ipratropio, oxitropio, tiotropio o alguno de los excipientes (contiene lactosa).

Advertencias y precauciones

- No debe utilizarse en asma, por no haberse evaluado.
- Como otros tratamientos inhalados, puede causar broncoespasmo paradójico.
- Al ser un broncodilatador de mantenimiento, no debe utilizarse como tratamiento de rescate
- Precaución en pacientes con antecedentes de infarto de miocardio, angina inestable, arritmia de nuevo diagnóstico u hospitalización por insuficiencia cardíaca tipo NYHA III y IV, por sus efectos anticolinérgicos.
- Precaución en pacientes con hiperplasia prostática sintomática, obstrucción del cuello vesical o glaucoma de ángulo estrecho.

Utilización en situaciones especiales

Pacientes ancianos: No es necesario ajuste de dosis. **Niños:** No existe una recomendación de uso específica en niños y adolescentes. **Insuficiencia renal y hepática:** No es necesario ajuste de dosis. **Embarazo:** No existen datos disponibles. Solo debe utilizarse si los beneficios superan los posibles riesgos. **Lactancia:** No se dispone de datos

en humanos. **Fertilidad:** Se considera improbable que, a dosis terapéuticas, tenga efecto sobre la fertilidad.

Interacciones con alimentos y medicamentos

No se recomienda su uso con otros fármacos anticolinérgicos, ya que no se han realizado estudios.

Según datos 'in vitro', no se prevén interacciones entre aclidinio y fármacos sustratos de la glicoproteína (P-gp) o fármacos metabolizados mediante el CYP450 ó las esterasas.

Plan de Riesgos de la Agencia Europea del Medicamento (EMA)

La EMA ha solicitado la realización de un estudio de cohortes sobre la seguridad cardiovascular del aclidinio.

Lugar en la terapéutica

La EPOC es una enfermedad crónica, prevenible, progresiva y con una importante comorbilidad asociada. El curso natural de la enfermedad da lugar a una disminución progresiva del flujo de aire y un intercambio de gases deficiente provocando hipoxia, afectación cardiovascular y multiorgánica.

La actuación más importante en el manejo de la EPOC es fomentar el abandono del hábito tabáquico. Los objetivos del tratamiento son mantener el flujo aéreo mediante broncodilatadores unida a una actuación multidisciplinar que incluya la prevención y el tratamiento de las exacerbaciones (infecciones respiratorias) y la terapia antiinflamatoria^{1,2}.

El tratamiento de la EPOC estable son los broncodilatadores de larga duración (BDLD) a los que se añaden diversos fármacos (corticoides inhalados, teofilina, inhibidores de la fosfodiesterasa IV o mucolíticos) según la gravedad, las exacerbaciones y los síntomas. Los BDLD pueden ser beta adrenérgicos (LABA) salmeterol, formoterol e indaca-

terol o anticolinérgicos (LAMA) bromuro de tiotropio^{1,2}.

En pacientes sintomáticos pese a monoterapia con BDLD, se recomienda la doble terapia broncodilatadora LAMA+LABA. El tratamiento a largo plazo con corticoides inhalados se reserva a pacientes con limitación del flujo aéreo grave o muy grave y frecuentes exacerbaciones que no estén adecuadamente controlados con BDLD^{1,2}.

El aclidinio es otro fármaco anticolinérgico de larga duración que no ha sido comparado frente a ninguno de los tratamientos recomendados (LABA o LAMA).

El perfil de seguridad de aclidinio muestra que, en general, es bien tolerado. Sin embargo, se detectaron una serie de acontecimientos adversos relacionados con la conducción cardíaca por lo que se ha solicitado al laboratorio un estudio post-autorización.

La Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios ha publicado un informe de posicionamiento sobre aclidinio, en el que dice que "los datos disponibles no permiten concluir que existan diferencias clínicas relevantes en eficacia, seguridad o cumplimiento terapéutico con otros anticolinérgicos inhalados autorizados como el Spiriva® (bromuro de tiotropio), mientras que no hay datos comparativos con Atrovent® (bromuro de ipratropio)"¹².

Presentaciones

Bretaris Genuair® (Menarini) 322 mcg/dosis, 60 dosis (47,61 €) y Eklira Genuair® (Almirall) 322 mcg/dosis, 60 dosis (47,61 €)

Bibliografía

Puede consultarse en el informe completo sobre aclidinio disponible en www.bit.navarra.es