



Ebaluazio txosten osoa:

www.osakidetza.euskadi.net/cevime


AKLIDINIO BROMUROA

Iraupen luzeko beste antikolinergiko inhalatu bat, plazeboarekin soilik konparatua

Merkataritza-izena eta aurkezpenak:

▼ Eklira Genuair® (Almirall)

▼ Bretaris Genuair® (Menarini)

322 µg/dosi hauts Inhalagailu batek 60 dosi (47,61 €)

Nahitaez deklaratu beharreko eszipientek: Laktosa

Medikamentua emateko baldintzak: Medikuen errezeta

Ebaluazio-data: 2013ko martxoa

Merkaturatze-data: 2013ko urtarrila

Baimentze-prozedura: Zentralizatua

Aklidinio bromuroa iraupen luzeko antikolinergiko inhalatu berri bat da, biriketako gaixotasun buxatzaile kronikoa (BGBK) duten gaixo helduen mantentze-tratamendu sintomatikorako baimendua.

Gaur egun ez dago III. faseko saiakuntza klinikorik modu zuzenean konparatzen dituenik aklidinio bromuroa eta iraupen luzeko bronkodilatadoreak, hala nola salmeterola, formoterola edo tiotropioa (tratamendu lehenetsiak BGBK eta sintoma iraunkorrak dituzten gaixoengan).

Aklidinio bromuroak biriken funtzioa hobetzen duela frogatu du soilik plazeboaren aldean, lehen segunduan botatako bolumen maximoaren arabera neurturik (FEV₁). Lortutako hobekuntzaren garrantzi klinikoa mugatua da.

Aklidinio bromuroa ongi toleratzen da, baina bihotz-kondukzioaren alterazio batzuk deskribatu dira, farmakoaren jarduera-mekanismoaren arabera argitu ezin izan direnak. Horien ondorioz, EMAk baimen-osteko ikerlan bat eskatu du, ondorio kardiobaskular kaltegarriak monitorizatzeko.

Salmeterola eta formoterola baino garestiagoa da, eta tiotropioa baino merkeagoa.

Konparadore aktibo egoki batekiko datu eraginkorrik ez dagoenez, ezin da identifikatu aklidinio bromuroa egungo terapia baino hobea denik ezertan; beraz, erreferentziatzko iraupen luzeko bronkodilatadoreak erabiltzen jarraitzea gomendatzen da (salmeterola, formoterola eta tiotropioa).

Medikamentu berriek kontrako ondorioak dituztela susmatuz gero, oso-oso garrantzitsua da Euskal Autonomia Erkidegoko Farmakojagoletza Unitateari jakinaraztea. Txartel horia beteta egin dezakezu jakinarazpena. Bestela, OSABIDEn bitartez egin dezakezu, edo Internet bidez, <https://www.notificaRAM.es> helbidean.

Hobekuntza
terapeutiko
handia

Hobekuntza
terapeutiko
apala

Ona da
egoera kon-
kretuetarako

Ez dakar
hobekuntza
terapeutikorik

**EZIN DA BALIOETSI:
INFORMAZIO
URRIEGIA**

Idazkuntza Batzordea: Inigo Aizpurua, María Armendariz, Julia Fernández, Juan José García, Josu Ibarra, Itxasne Lekue, Eulali Mariñelarena, Carmela Mozo, Justo Múgica, Margarita Odriozola, Elena Olloquiegui, Isabel Porras, M^a Teresa Santamarta, María Torrecilla.



Fitxa hau Ebaluazio txosten zabalago baten laburpen gisa atera da. Ebaluazio hori interesatu guztien esku-menera dago web orrian edo eska daiteke Eskualdeko Farmazialariei edo MIEZ-en Tel. 945 01 92 66 e-mail: cevime-san@ej-gv.es

Kalifikazioa Andaluziako, Kataluniako, Euskal Herriko, Aragoiko eta Nafarroako MBEBek batera eman dute. Hemen aurkezten den informazioa oraingoz eskuragarri dagoen guztia da, baina etorkizunean jasan ditzake aldaketak gertatzen diren aurrerakuntza zientifikoen arabera.

ONARTUTAKO INDIKAZIOA¹

Mantentze-tratamendu bronkodilatadorea, biriketako gaixotasun buxatzaile kronikoa (BGBK) duten gaixo helduen sintomak arintzeko.

Kontraindikatu¹ kasu hauetan: hipersentikortasuna aklidinio bromuroarekiko, atropinarekiko edo haien deribatuekiko, horien artean ipratropia, oxitropia edo tiotropia, edo eszzipiente batekiko (laktosa dauka).

POSOLOGIA ETA HARTZEKO MODUA¹

Gomendatutako dosia: aklidinio bromuroaren 375 µg-ko inhalazio bat (322 µg aklidinio) egunean bitan. Ikerlanetan erabilitako aklidinio bromuroaren 400 µg-ko dosia merkaturatutako 322 µg-ko dosiaren parekoa da. Genuair[®] inhalagailuaren bidez administratzen da.

ERAGINKORTASUN KLINIKOA²⁻⁷

Ez dago III. faseko saiakuntza klinikorik modu zuzenean konparatzen dituenik aklidinio bromuroa eta iraupen luzeko bronkodilatadoreak, hala nola salmeterola, formoterola edo tiotropia (tratamendu lehenetsiak BGBK eta sintoma iraunkorrak dituzten gaixoengan).

400 µg aklidinio bromuroaz dagoen eraginkortasun-froga plazeboaren aurreko bi ikerlan nagusietatik dator batez ere²⁻⁴, non goizeko FEV₁ (aldagai nagusia) lortutako diferentzia 124 eta 128 ml artekoa izan zen. Eztabaida dago zer diferentzia diren klinikoki esanguratsuak, baina 100-120 ml arteko balioak proposatzen dira²⁻⁵; beraz, aklidinio bromuroak garrantzi kliniko ertaina luke.

Exazerbazioen kasuan, exazerbazio ertainen edo larrien maiztasuna txikiagoa izan zen arren aklidinio bromuro 400 µg-ren taldean, plazeboarekiko diferentzia ez zen estatistikoki esanguratsua izan ikerlan bakar batean ere.

Badago hiru besoko (aklidinioa, tiotropia eta plazeboa) III. faseko ikerlan kliniko bat ere (LAS39)⁷, plazeboa baino eraginkorragoa dela frogatu asmoz. Erabilitako eraginkortasun-aldagaia izan zen basal-aldaketa FEV₁-etik₀₋₂₄, tratamendua hasi eta 6 astera. Bigarren mailako analisi batean (eta, beraz, esploratorioa), ez zen diferentzia esanguratsurik ikusi aldagai bakar batean ere, 6 astera, aklidinio eta tiotropioaren artean (FEV₁₀₋₂₄: 150 ml vs 140 ml aklidinio eta tiotropio, hurrenez hurren; taldeen arteko diferentzia: 10 ml; IC % 95 -36 eta 56 artean).

SEGURTASUNA

Plazeboarekiko ikerlan klinikoan arabera, aklidinio bromuroak segurtasun-profil onargarria du eta ongi toleratzen da. Plazeboaren aldean, aklidinio 400 µg-ren taldeko kontrako ondorioak ohikoak, exazerbazioak alde batera, zefalea (% 6,6 vs % 5) eta nasofaringitisa izan ziren (% 5,5 vs % 3,9)².

EMAKo ikuskatzaileei deigarriak egin zitzaizkien kontrako gertaera kardiobaskular batzuk, bihotz-kondukzioarekin lotuak, eta baimen-osteko ikerlan bat eskatu da. Patologia kardiobaskularren bat duten gaixoak ikerlanetatik kanpora utzi dira².

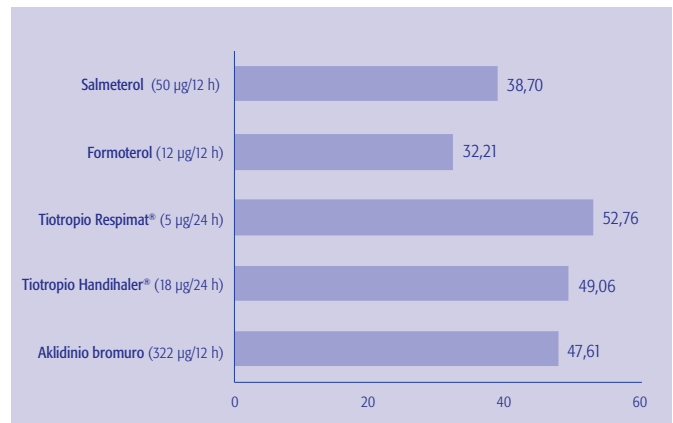
Egoera berezietan erabiltzea¹

- **Haurdunaldia eta edoskitzaroa:** ez dago daturik eskura.
- **Ugalkortasuna:** gertagaitza dirudi ugalkortasunari eragitea, dosi terapeutikoetan.
- **Giltzurruneko gutxiegitasuna:** ez dago dosia doitu beharrik.
- **Gibebeko gutxiegitasuna:** ez dago dosia doitu beharrik.
- **Adin handiko gaixoak:** ez dago dosia doitu beharrik.
- **18 urtez beherako gaixoak:** ez dago erabilpen-gomendiorik.

Interakzioak¹

- Ez da gomendatzen beste farmako antikohergikoekin batera erabiltzea.
- Ez da interakziorik aurreikusten aklidinio bromuroaren eta P-glikoproteinaren (P-gp) substratu diren farmakoen artean edo zitocromo P450 (CYP450) bidez metabolizatutako farmakoen artean edo esteraren artean.

TRATAMENDUAREN KOSTUA/ 30 EGUN (€)



Bot Plus 2.0, 2014ko urtarrila.

TERAPEUTIKAN DUEN TOKIA

Biriketako gaixotasun buxatzaile kronikoa (BGBK) patologia kronikoa da, prebenigarria, progresiboa eta komorbilitate asoziatu garrantzitsua duena. Gaixotasunaren ibilbide naturalaren emaitza da aire-fluxua gutxituz joatea, biriketako gasak eskas trukitzea, eta horrek hipoxia eragitea, erasan kardiobaskularra eta multiorganikoa.

Honako hauek dira BGBKren tratamendu farmakologikoaren helburuak: sintomak arintzea eta gaizkitzeak prebenitzea, bizikaltatea eta ariketarekiko tolerantzia hobetzea, birika-funtzioa mantentzea edo hainbeste ez hondatzea, biziraupena handitzea, konplikazioak garaz prebenitzea, detektatzea eta tratatzea, eta medikazioaren kontrako ondorioak murriztea⁹.

Bronkodilatadore inhalatuak (iraupen luzeko agonista beta2 adrenergikoak eta iraupen luzeko antikohergikoak) dira BGBK eta sintoma iraunkorrak dituzten gaixoen tratamendu sintomatikoaren oinarria¹⁰. BGBK larria eta exazerbazio sarriak dituzten gaixoengan, iraupen luzeko hainbat inhalagailu elkartzeari gomendatzen da, besteak beste kortikoide inhalatuak^{10,11}.

Aklidinio bromuroa iraupen luzeko farmako antikohergiko berri bat da, BGBK tratatzeko aukera zabaltzen duena, eta ez da III. faseko ikerlanetan zuzenean konparatu gaur egun gomendatzen diren tratamendu bakar batekin ere.

Aklidinio bromuroaren segurtasun-profilak ongi toleratzen dela erakusten du. Nolanahi ere, EMAKo ikuskatzaileei deigarriak egin zitzaizkien kontrako gertaera kardiobaskular batzuk, bihotz-kondukzioarekin lotuak, eta baimen-osteko ikerlan bat eskatu da.

AEMPSk egin du aklidinio bromuroari buruzko posizionamendu terapeutikoaren txosten bat. Bertan esaten denez, «dauden datuekin ezin da ondorioztatu diferentzia kliniko esanguratsurik dagoenik eraginkortasunean, segurtasunean edo kunplimendu terapeutikoan, baimendutako beste antikohergiko inhalatu batzuekin konparatuta»⁸.

Bibliografia-erreferentzia guztiak eskuragarri daude "INFORME DE EVALUACIÓN DE BROMURO DE ACLIDINIO" izeneko txostenean, web-orri honetan: www.osakidetza.euskadi.net/cevime



Informe de evaluación completo:
www.osakidetza.euskadi.net/cevime



BROMURO DE ACLIDINIO

Otro anticolinérgico inhalado de larga duración comparado solamente con placebo

Nombre comercial y presentaciones:

▼ Eklira Genuair® (Almirall)

▼ Bretaris Genuair® (Menarini)

322 µg/dosis polvo 1 inhalador 60 dosis (47,61 €)

Excipiente declaración obligatoria: Lactosa

Condiciones de dispensación: Receta médica

Fecha de evaluación: Marzo 2013

Fecha de comercialización: Enero 2013

Procedimiento de autorización: Centralizado

Bromuro de aclidinio es un nuevo anticolinérgico inhalado de acción larga, autorizado para el tratamiento sintomático de mantenimiento en pacientes adultos con enfermedad pulmonar obstructiva crónica (EPOC).

Actualmente no se dispone de ensayos clínicos de fase III que comparen de forma directa bromuro de aclidinio con los broncodilatadores de larga duración, como salmeterol, formoterol o tiotropio, considerados como tratamiento de elección en pacientes con EPOC y síntomas permanentes.

Bromuro de aclidinio sólo ha demostrado mejorar la función pulmonar frente a placebo, valorada según el volumen espirado máximo en el primer segundo (FEV₁). La relevancia clínica de la mejora obtenida es limitada.

Bromuro de aclidinio se tolera bien, pero se han descrito algunas alteraciones de la conducción cardíaca que no han podido ser explicadas por el mecanismo de acción del fármaco y que han motivado la solicitud por parte de la EMA de un estudio post-autorización para monitorizar los efectos adversos cardiovasculares.

Tiene un coste superior a salmeterol y formoterol e inferior a tiotropio.

Debido a la ausencia de datos de eficacia frente a un comparador activo adecuado, no es posible identificar ninguna ventaja de bromuro de aclidinio frente a la terapia actual y, por tanto, se recomienda seguir utilizando los broncodilatadores de larga duración de referencia (salmeterol, formoterol y tiotropio).

Es de gran importancia que se notifiquen a la Unidad de Farmacovigilancia del País Vasco las sospechas de reacción adversa a los nuevos medicamentos. La notificación se puede realizar rellenando la tarjeta amarilla o a través de OSABIDE o por vía electrónica: <https://www.notificaRAM.es>

Importante
mejora
terapéutica

Modesta
mejora
terapéutica

Aporta en
situaciones
concretas

No supone
un avance
terapéutico

**NO VALORABLE:
INFORMACIÓN
INSUFICIENTE**

Comité de redacción: Iñigo Aizpuru, María Armendariz, Julia Fernández, Juan José García, Josu Ibarra, Itxasne Lekue, Eulali Mariñelarena, Carmela Mozo, Justo Múgica, Margarita Odrizola, Elena Olloquiegui, Isabel Porras, M^a Teresa Santamarta, María Torrecilla.



Esta Ficha «Nuevo medicamento a examen» se ha extraído como resumen de un Informe de Evaluación más extenso, que está a disposición de toda persona interesada en la web. También se puede solicitar a los Farmacéuticos de Comarca, o bien al CEVIME. Tel. 945 01 92 66 - e-mail: cevime-san@ej-gv.es

La calificación ha sido asignada conjuntamente por los CENM 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 futuras en función de los avances científicos que se produzcan.

INDICACIÓN AUTORIZADA¹

Tratamiento broncodilatador de mantenimiento para aliviar los síntomas en los pacientes adultos con enfermedad pulmonar obstructiva crónica (EPOC).

Contraindicado¹ en: hipersensibilidad al bromuro de aclidinio, atropina o sus derivados, incluidos ipratropio, oxitropio o tiotropio o alguno de los excipientes (contiene lactosa).

POSOLOGÍA Y FORMA DE ADMINISTRACIÓN¹

Dosis recomendada: una inhalación de 375 µg de bromuro de aclidinio (equivalente a 322 µg de aclidinio) dos veces al día. La dosis de 400 µg de bromuro de aclidinio utilizada en los estudios equivale a la dosis comercializada de 322 µg de aclidinio. La administración se realiza mediante el dispositivo inhalador Genuair[®].

EFICACIA CLÍNICA²⁻⁷

No se dispone de ensayos clínicos de fase III que comparen de forma directa bromuro de aclidinio con los broncodilatadores de larga duración, como salmeterol, formoterol o tiotropio, tratamiento de elección en pacientes con EPOC y síntomas permanentes.

La evidencia disponible de la eficacia de bromuro de aclidinio 400 µg procede principalmente de los dos estudios principales frente a placebo²⁻⁴, en los que la diferencia obtenida en la FEV₁ matutina (variable principal) fue de entre 124 y 128 ml. Aunque existe cierta controversia sobre los valores que representan una diferencia clínicamente significativa, los valores propuestos se sitúan entre los 100-120 ml^{2,5}, de manera que el efecto observado con bromuro de aclidinio mostraría una relevancia clínica moderada.

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

También se dispone de un estudio clínico fase III (LAS39)⁷ de tres brazos (aclidinio, tiotropio y placebo) cuyo objetivo principal de eficacia fue demostrar superioridad frente a placebo. La variable de eficacia empleada fue el cambio desde el basal del FEV_{1 0-24} a las 6 semanas de tratamiento. En un análisis secundario, y por tanto exploratorio, no se observaron diferencias significativas en ninguna de las variables estudiadas a las 6 semanas entre aclidinio y tiotropio (FEV_{1 0-24}: 150 ml vs 140 ml para aclidinio y tiotropio, respectivamente; diferencia entre grupos: 10 ml; IC95% -36 a 56).

SEGURIDAD

Los datos procedentes de los estudios clínicos frente a placebo muestran que bromuro de aclidinio presenta un perfil de seguridad aceptable y es bien tolerado. Las reacciones adversas notificadas con mayor frecuencia, sin tener en cuenta las exacerbaciones, en el grupo de aclidinio 400 µg frente a placebo fueron cefalea (6,6% vs 5%) y nasofaringitis (5,5% vs 3,9%)².

Se detectaron una serie de acontecimientos adversos cardiovasculares y relacionados con la conducción cardiaca que llamaron la atención de los revisores de la EMA, por lo que se ha solicitado un estudio post-autorización. Los pacientes con patología cardiovascular fueron excluidos de los estudios².

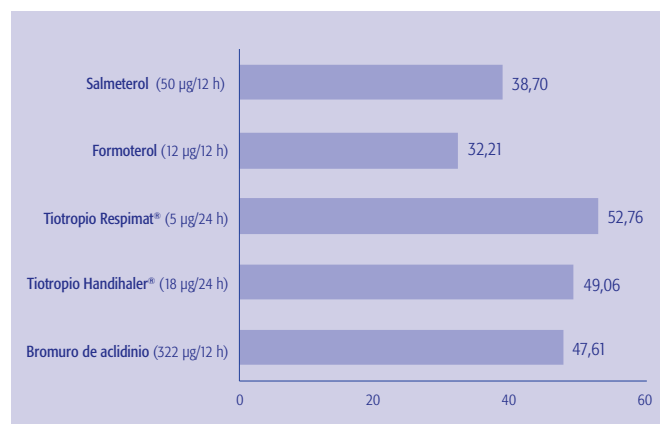
Uso en situaciones especiales¹

- **Embarazo y lactancia:** no existen datos disponibles.
- **Fertilidad:** se considera improbable que, a dosis terapéuticas, tenga efecto sobre la fertilidad.
- **Insuficiencia renal:** no precisa ningún ajuste de dosis.
- **Insuficiencia hepática:** no precisa ningún ajuste de dosis.
- **Pacientes de edad avanzada:** no es necesario ajuste de dosis.
- **Pacientes menores de 18 años:** no existe recomendación de uso.

Interacciones¹

- No se recomienda su uso con otros fármacos anticolinérgicos.
- No se prevén interacciones entre bromuro de aclidinio y fármacos sustratos de la glicoproteína P (P-gp) o los fármacos metabolizados mediante el citocromo P450 (CYP450) o las esterasas.

COSTE TRATAMIENTO/30 DÍAS (€)



Bot Plus 2.0, enero 2014.

LUGAR EN TERAPÉUTICA

La enfermedad pulmonar obstructiva crónica (EPOC) es una patología crónica, prevenible, progresiva y con una importante comorbilidad asociada. El resultado del curso natural de la enfermedad es una disminución progresiva del flujo de aire y un intercambio de gases deficiente a nivel pulmonar, provocando hipoxia, afectación cardiovascular y multiorgánica.

Los objetivos del tratamiento farmacológico de la EPOC son: aliviar los síntomas y prevenir las agudizaciones, mejorar la calidad de vida y la tolerancia al ejercicio, preservar la función pulmonar o reducir su deterioro, aumentar la supervivencia, prevenir, detectar y tratar precozmente las complicaciones y minimizar los efectos adversos de la medicación⁹.

Los broncodilatadores inhalados (agonistas beta2 adrenérgicos de acción larga y anticolinérgicos de acción larga) son la base del tratamiento sintomático en pacientes con EPOC y síntomas permanentes¹⁰. En los pacientes con EPOC grave y exacerbaciones frecuentes, se recomiendan las asociaciones de varios inhaladores de acción larga incluyendo corticoides inhalados^{10,11}.

Bromuro de aclidinio es un nuevo fármaco anticolinérgico de larga duración que incrementa el arsenal de opciones disponibles para el tratamiento de la EPOC y que no ha sido comparado de manera directa en estudios fase III frente a ninguno de los tratamientos actualmente recomendados.

El perfil de seguridad de bromuro de aclidinio muestra que es bien tolerado. Sin embargo, se detectaron una serie de acontecimientos adversos relacionados con la conducción cardiaca que llamaron la atención de los revisores de la EMA por lo que se ha solicitado un estudio post-autorización.

La AEMPS ya ha emitido un informe de posicionamiento terapéutico sobre bromuro de aclidinio, donde se establece que «los datos disponibles no permiten concluir que existan diferencias clínicas relevantes en eficacia, seguridad o cumplimiento terapéutico con otros anticolinérgicos inhalados autorizados»⁸.

Todas las referencias bibliográficas están disponibles en el INFORME DE EVALUACIÓN DE BROMURO DE ACLIDINIO en: www.osa-kidetza.euskadi.net/cevime/es