



COMITÉ DE EVALUACIÓN DE NUEVOS
MEDICAMENTOS DE ATENCIÓN PRIMARIA DE
EUSKADI



INFORME DE EVALUACIÓN

BROMURO DE ACLIDINIO

Nombres comerciales y presentación	▼ 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
Código ATC y grupo terapéutico	R03BB (Antiasmáticos: anticolinérgicos)

INDICACIONES¹

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

CONTRAINDICACIONES¹

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

MECANISMO DE ACCIÓN¹

Bromuro de aclidinio es un antagonista selectivo competitivo de los receptores muscarínicos (anticolinérgicos) con un tiempo de permanencia más prolongado en los receptores M₃ que en los receptores M₂. Los receptores M₃ median la contracción del músculo liso de las vías respiratorias, de manera que su antagonismo produce broncodilatación.

FARMACOCINÉTICA¹

El depósito pulmonar total fue aproximadamente del 30% de media de la dosis medida.

Se absorbe rápidamente del pulmón y alcanza concentraciones plasmáticas máximas a los 15 min tras su administración a pacientes con EPOC. La fracción de dosis inhalada que llega inalterada a la circulación sistémica es inferior al 5%.

Bromuro de aclidinio se hidroliza (hidrólisis química y mediada por esterasas plasmáticas) rápidamente dando lugar a metabolitos inactivos. La baja biodisponibilidad absoluta del bromuro de aclidinio inhalado (<5%) se debe al hecho de que el bromuro de aclidinio experimenta una amplia hidrólisis sistémica y presistémica cuando se deposita en pulmón o se traga. La semivida de eliminación del bromuro de aclidinio es de entre 2 y 3 h.

POSOLOGÍA Y FORMA DE ADMINISTRACIÓN¹

La dosis recomendada es 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®. Se trata de un inhalador multidosis de polvo seco que no requiere recarga.

EFICACIA CLÍNICA²⁻⁷

El programa de desarrollo clínico en fase III presentado a la *European Medicines Agency* (EMA) para su evaluación incluye 3 ensayos clínicos aleatorizados, doble ciego, de grupos paralelos y comparados con placebo que evalúan la eficacia y seguridad de bromuro de aclidinio (200 µg y 400 µg) administrado dos veces al día²: estudio ATTAIN³ (n=828), ensayo pivotal, de 24 semanas y los estudios ACCORD I⁴ (n=561) y ACCORD II² (n=544), este último no publicado, de 12 semanas de duración, considerados estudios de apoyo.

El diseño, la variable principal de eficacia y la población incluida fueron similares en los tres estudios. Se incluyeron pacientes de ≥ 40 años, fumadores o con antecedentes de consumo de tabaco (≥ 10 paquetes/año), con diagnóstico de EPOC según la clasificación GOLD ($FEV_1/FVC < 0,7$) y con un grado de severidad moderado a grave ($FEV_1 < 80\%$ del valor teórico en el ATTAIN y FEV_1 entre 30 y 79% en el ACCORD I). 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 fue el cambio respecto al basal del FEV_1 antes de la primera dosis matutina (FEV_1 valle). Aunque existe cierta controversia al respecto, puede considerarse clínicamente relevante una variación en el FEV_1 superior a 100-120 ml^{2,5}. Como variables secundarias de eficacia se evaluaron: el cambio respecto al basal del FEV_1 pico (a las 3 h post dosis matutina); la disnea, evaluada mediante el índice de disnea transicional (TDI) considerándose una

mejora clínicamente relevante ≥ 1 unidad y el estado de salud mediante el cuestionario respiratorio *St. Georges Respiratory* (SGRQ) considerándose una mejora clínicamente relevante ≥ 4 unidades. También se registró el número de exacerbaciones detectadas (definidas como un aumento de los síntomas de EPOC durante al menos dos días consecutivos asociados a un aumento del uso de broncodilatadores y/o corticosteroides inhalados, tratamiento con antibióticos y/o corticoesteroides sistémicos o ingreso hospitalario). Todos los análisis de eficacia se realizaron sobre la población por intención de tratar (ITT).

Para la evaluación de bromuro de aclidinio se han considerado los resultados referentes a la dosis de 400 µg, que corresponde a la dosis autorizada.

El análisis de la variable principal de eficacia, para la dosis de 400 µg, del estudio pivotal ATTAIN³ a las 24 semanas mostró una mejora media en el FEV_1 valle respecto a placebo de 128 ml (IC95%: 85 a 170; $p < 0,0001$). En el estudio ACCORD I⁴ también el cambio respecto al basal del FEV_1 valle en la semana 12 fue mayor en el grupo de aclidinio 400 µg frente a placebo, mostrando una mejoría media del FEV_1 de 124 ml (IC95%: 83 a 164; $p < 0,0001$).

La media del FEV_1 pico respecto al basal también mejoró de manera estadísticamente significativa frente a placebo en los dos estudios (209 ml en el ATTAIN y 192 ml en el ACCORD I) para la dosis de 400 µg.

El análisis del resto de variables secundarias mostró que en el estudio ATTAIN una mayor proporción de pacientes tratados con bromuro de aclidinio 400 µg experimentaron una mejora clínicamente relevante frente a placebo en la disnea (OR=1,68; $p=0,01$), así como en la puntuación en el cuestionario SGRQ (OR=1,87; $p < 0,001$). En el estudio ACCORD I únicamente se detectaron mejoras clínicamente significativas respecto al placebo en la valoración de la disnea.

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.

Los resultados del segundo estudio de apoyo ACCORD II (no publicado) se consideran, según los revisores de la EMA, en línea con los del estudio pivotal, aunque en este caso las diferencias encontradas fueron menores y no alcanzaron el umbral de relevancia clínica².

Se llevaron a cabo estudios de seguridad que aportan resultados exploratorios de eficacia a largo plazo. Dos de ellos corresponden a la extensión de los estudios ACCORD I y ACCORD II. Los resultados sugieren que la eficacia observada con la dosis de 400 µg se mantiene hasta las 52 semanas⁶.

Posteriormente, se han publicado los resultados de un ensayo clínico fase III (LAS39)⁷ en pacientes con EPOC moderado-severo, diseñado con el objetivo de demostrar superioridad frente a placebo, que incluía tres brazos de tratamiento: aclidinio 400 µg dos veces al día, tiotropio 18 µg una vez al día y placebo (2:2:1). 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 de seguridad provienen de los mismos estudios descritos en el apartado de eficacia. En el informe que avala la aprobación de bromuro de aclidinio, se presenta un análisis conjunto de los datos procedentes de la población de seguridad incluida estos ensayos (ATTAIN, ACCORD I y ACCORD II) en los cuales los pacientes fueron expuestos a bromuro de aclidinio (200 µg o 400 µg) o placebo durante un periodo de 12 a 24 semanas (población de seguridad principal)².

También se consideró información adicional sobre la seguridad de bromuro de aclidinio basada en el análisis conjunto de los datos procedentes de los tres estudios a largo plazo realizados (definida en el informe de la EMA como "población de seguridad a largo plazo"). En dos de estos estudios los pacientes recibieron aclidinio 200 µg o 400 µg de manera ciega durante 52 semanas y en el tercero la dosis de 400 µg durante 40 semanas de manera abierta. En total, 1005 recibieron la dosis de 400 µg a largo plazo.

Reacciones adversas¹

En el estudio pivotal ATTAIN³ el porcentaje de pacientes con acontecimientos adversos y acontecimientos adversos graves fue similar entre los grupos bromuro de aclidinio 400 µg dos veces al día y placebo (53,5% y 57,1%, respectivamente y 5,6% y 5,6%, respectivamente). Estos porcentajes fueron similares a los observados en el estudio de apoyo ACCORD I.

Así mismo, estos resultados son coincidentes con el análisis conjunto presentado por la EMA sobre la población de seguridad principal². En esta población, el porcentaje de pacientes con eventos adversos fue similar entre el grupo de placebo (53,7%; n=344/641) y el de bromuro de aclidinio 400 µg (50,2%; n=319/636). 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%).

En el estudio pivotal, un 15% de los pacientes abandonaron el tratamiento en el grupo de placebo frente a un 6,3% en el grupo de aclidinio 400 µg. El porcentaje de abandonos por efectos adversos fue del 4% y del 3% para placebo y aclidinio 400 µg, respectivamente.

Respecto a los efectos adversos de tipo anticolinérgico, tanto en el ensayo ATTAIN como en el ACCORD I, la incidencia fue similar o más baja (<2%) con el bromuro de aclidinio que con el placebo, salvo en el caso de las infecciones de tracto urinario, que se observaron diferencias entre los grupos en el ensayo ATTAIN (bromuro de aclidinio 400 µg: 2,2%; placebo: 0,7%).

Los revisores de la EMA sospecharon de una aparente relación entre la administración de bromuro de aclidinio y la alteración de la conducción auriculoventricular en base a los datos a largo plazo. El laboratorio no ha podido encontrar ninguna relación entre la aparición de estos acontecimientos adversos y el mecanismo de acción del bromuro de aclidinio. No obstante, la EMA ha solicitado la realización de un estudio post-comercialización para monitorizar los eventos adversos cardiovasculares².

Precauciones de uso¹

- No debe utilizarse en asma, puesto que no ha sido evaluado en esta indicación.
- Como otros tratamientos inhalados, puede causar broncoespasmo paradójico.
- El bromuro de aclidinio es un broncodilatador de mantenimiento y no debe utilizarse para el alivio de los episodios agudos de broncoespasmo, es decir, como tratamiento de rescate.
- Debido a sus efectos anticolinérgicos debe utilizarse con precaución en pacientes con antecedentes de infarto de miocardio (en los 6 meses previos), angina inestable, arritmia de nuevo diagnóstico (en los 3 meses previos) u hospitalización debida a insuficiencia cardíaca de las clases funcionales III y IV de la NYHA (en los 12 meses previos). Estos pacientes fueron descartados de los ensayos clínicos y el mecanismo de acción anticolinérgico puede afectar a dichos trastornos.
- Debe emplearse con precaución en pacientes con hiperplasia prostática sintomática, obstrucción del cuello vesical o glaucoma de ángulo estrecho.

Interacciones¹

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

Según los estudios *in vitro* realizados, 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.

Uso en situaciones especiales¹

- **Embarazo:** no existen datos disponibles. Sólo debe utilizarse si los beneficios superan los posibles riesgos.
- **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 pediátricos:** no existe una recomendación de uso específica en niños y adolescentes (menores de 18 años).

ANÁLISIS COMPARATIVO

Fármacos comparadores: broncodilatadores de larga duración actualmente considerados como tratamientos de elección: salmeterol, formoterol y tiotropio.

Eficacia. NO CONCLUYENTE.

Actualmente no se han publicado los resultados de ningún estudio fase III que compare de manera directa la eficacia de bromuro de aclidinio frente a un comparador activo (broncodilatador de larga duración: LABA o LAMA).

La evidencia disponible sobre la eficacia de bromuro de aclidinio procede principalmente de los dos estudios principales frente a placebo. En estos estudios 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, de manera que el efecto observado con bromuro de aclidinio mostraría una relevancia clínica moderada.

También se dispone de un estudio clínico fase III de tres brazos (aclidinio, tiotropio y placebo) cuyo objetivo principal de eficacia fue demostrar superioridad frente a placebo. En los análisis secundarios de aclidinio frente a tiotropio, no se observaron diferencias estadísticamente significativas entre ambos fármacos a las 6 semanas de tratamiento.

Seguridad. NO CONCLUYENTE.

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. Sin embargo, 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 estudios. *Ver Tabla de seguridad comparada.*

Pauta. NO CONCLUYENTE.

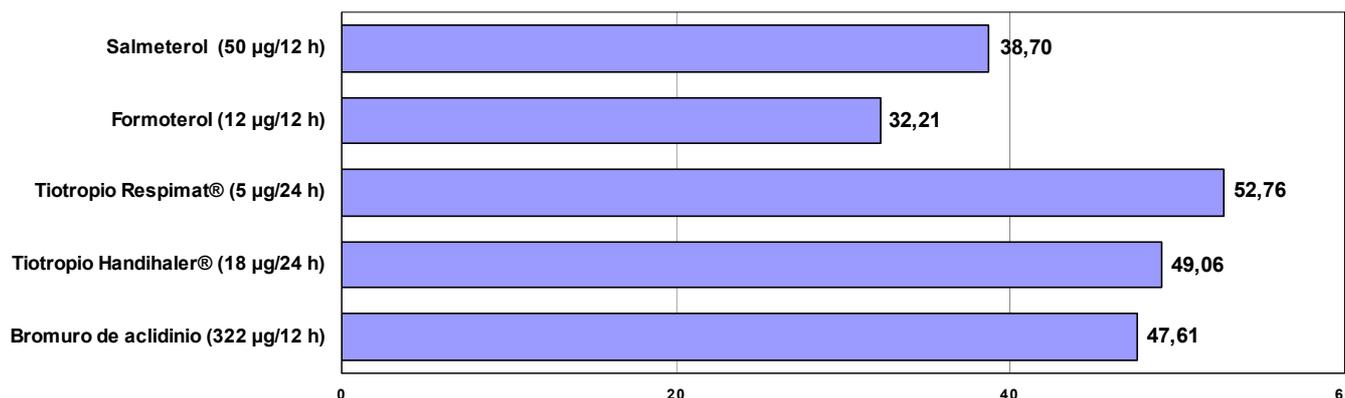
Bromuro de aclidinio se administra 2 veces al día, al igual que los broncodilatadores beta agonistas de larga duración. Tiotropio, el otro LAMA autorizado actualmente en el estado español, se administra una vez al día.

La administración se realiza mediante la utilización del dispositivo inhalador Genuair®. Se trata de un inhalador multidosis de polvo seco que contiene las dosis necesarias para un mes de tratamiento y no requiere recarga. El dispositivo incorpora un sistema que alerta si la utilización es correcta, un indicador visible de la dosis, un mecanismo que impide la doble administración y un sistema de bloqueo al acabar el envase.

El inhalador Genuair® parece presentar mayor facilidad de uso que otros dispositivos, lo cual podría asociarse hipotéticamente a un mejor cumplimiento terapéutico. Dado que no existen estudios directos comparativos que evalúen el cumplimiento terapéutico con Genuair®, dos veces al día, en comparación con Handihaler® o Respimat®, una vez al día, no se pueden emitir conclusiones definitivas a este respecto⁸.

Coste. Más caro que los agonistas beta2 de larga duración (salmeterol y formoterol) y más barato que tiotropio.

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 cardíaca 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.

CONCLUSIONES

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).

FRASE RESUMEN: “Otro anticolinérgico inhalado de larga duración comparado solamente con placebo”.

CALIFICACIÓN: “NO VALORABLE: INFORMACIÓN INSUFICIENTE”



La bibliografía disponible sobre la novedad es insuficiente, poco concluyente o no se dispone de ensayos clínicos de calidad frente a comparadores adecuados, lo que no permite identificar su grado de aportación terapéutica.

BIBLIOGRAFIA

1. Centro de Información online de Medicamentos de la AEMPS. Ficha Técnica de Eklira y de Bretaris® (bromuro de aclidinio). Laboratorios Almirall y Menarini, respectivamente. Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios [Internet]. Disponible en: <http://www.aemps.gob.es/>
2. Committee for Medicinal Products for Human Use. Eklira Genuair. EMA/H/C/002211. Londres 2012.
3. Jones PW, Singh D, Bateman ED, Agusti A, Lamarca R, de Miquel G, et al. Efficacy and safety of twice-daily aclidinium bromide in COPD patients: the ATTAIN study. Eur Respir J. 2012. Oct;40(4):830-6.
4. Kerwin EM, D'Urzo AD, Gelb AF, Lakkis H, Garcia Gil E, Caracta CF; ACCORD I study investigators. Efficacy and safety of a 12 week treatment with twice-daily aclidinium bromide in COPD patients (ACCORD COPD I). COPD. 2012. Apr;9(2):90-101.
5. Scottish Medicines Consortium. Acclidinium 322 µg inhalation powder (Eklira Genuair®) SMC No. 810/12. 2012.
6. D'Urzo A, Kerwin E, Rennard S, He T, Garcia-Gil E, Caracta C. One-year extension study of ACCORD COPD I: safety and efficacy of two doses of twice-daily aclidinium bromide in patients with COPD. COPD. 2013. 10:1-11.
7. Beier J, Kirsten AM, Mróz R, Segarra R, Chuecos F, Caracta C, et al. Efficacy and safety of aclidinium bromide compared with placebo and tiotropium in patients with moderate-to-severe chronic obstructive pulmonary disease: results from a 6 week, randomized, controlled phase IIIb study. COPD. 2013; 00:1-12.
8. Informe de posicionamiento terapéutico de Bromuro de Acclidinio (Eklira Genuair®/Bretaris Genuair®). PT/V1/15102012. Fecha de publicación: 18 de diciembre de 2012. Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios.
9. Novedades en el tratamiento farmacológico de la EPOC estable. INFAC (Información Farmacoterapéutica de la Comarca). 2012. 20(7):39-45. Disponible en: http://www.osakidetza.euskadi.net/r85-pkfarm02/es/contenidos/informacion/cevime_infac/eu_miez/adjuntos/INFAC_Vol_20%20n_7.pdf
10. Grupo de trabajo de la guía de práctica clínica sobre Atención Integral al paciente con Enfermedad Pulmonar Obstructiva Crónica (EPOC). Desde la Atención Primaria a la Especializada. Sociedad Española de Medicina de Familia (semFYC) y Sociedad Española de Neumología y Cirugía Torácica (SEPAR). 2010.
11. NICE clinical guideline 101. Chronic obstructive pulmonary disease. Disponible en: <http://www.nice.org.uk/CG101>

Otras evaluaciones independientes:

- Anónimo. Acclidinium. Encore un atropinique inhalé, peut-être des risques cardiovasculaires. La Revue Prescrire (Prescrire). 2013. 33: 654-5.
- ESNM8: Chronic obstructive pulmonary disease: aclidinium bromide. Evidence summary: new medicine. Published: 07 January 2013. NICE.
- Commissioning Support Acclidinium Bromide (Eklira Genuair®): for maintenance treatment of COPD. November 2012. MTRAC.
- AWMSG Secretariat Assessment Report. Acclidinium bromide (Eklira® Genuair®▼) 322 µg inhalation powder.

Esta evaluación ha sido realizada de acuerdo con el Procedimiento Normalizado de Trabajo de los Comités de Evaluación de Nuevos Medicamentos de Andalucía, Aragón, Cataluña, Euskadi y Navarra.

La evaluación de novedades terapéuticas en el momento de su comercialización se apoya en información cuya validez puede verse limitada con el paso del tiempo, por lo que debe ser empleada con precaución.

Queda totalmente prohibido el uso de este documento con fines promocionales.

COMITÉ DE REDACCIÓN

- Iñigo Aizpurua Imaz. Farmacéutico de CEVIME. Departamento de Salud.
- María Armendariz Cuñado. Farmacéutica de Atención Primaria; Comarca Interior. Osakidetza.
- Julia Fernández Uria. Farmacéutica de Atención Primaria; Comarca Bilbao. Osakidetza.
- Juan José García Albás. Farmacéutico de Farmacia Hospitalaria; HUA - Txagorritxu. Osakidetza.
- Josu Ibarra Amarica. Médico de Atención Primaria; Comarca Araba. Osakidetza.
- Itxasne Lekue Alkorta. Farmacéutica de Atención Primaria; Comarca Ezkerraldea-Enkarterri. Osakidetza.
- Eulali Mariñelarena Mañeru. Médica. Unidad Docente de Medicina Familiar y Comunitaria de Gipuzkoa. Osakidetza.
- Carmela Mozo Avellaned. Farmacéutica de Atención Primaria; Comarca Gipuzkoa. Osakidetza.
- Justo Mugica Campos. Médico de Atención Primaria; OSI Goierri-Alto Urola. Osakidetza.
- Margarita Odriozola Altuna. Médica de Atención Primaria; Comarca Interior. Osakidetza.
- Elena Olloquiegui Biurrarena. Farmacéutica de Farmacia Hospitalaria y de Atención Primaria; OSI Goierri - Alto Urola. Osakidetza.
- Isabel Porrás Arregui. Farmacéutica de CEVIME. Departamento de Salud.
- María Teresa Santamarta Lozano. Farmacéutica de la Dirección de Farmacia. Departamento de Salud.
- María Torrecilla Sesma. Profesora de Farmacología; Facultad de Medicina y Odontología. Universidad del País Vasco UPV/EHU.

Tabla de seguridad comparada^{1,2,7}.

VALORACIÓN DE LA SEGURIDAD COMPARADA			
		ACLIDINIO	TIOTROPIO
VALORACIÓN GLOBAL DE EA	EA	27,5%	29,7%
	Nasofaringitis	5,8%	5,7%
	Cefalea	7,0%	3,8%
	EA anticolinérgicos	<1,5%	<1,5%
TASA DE ABANDONOS	Abandonos por EA	1,8% (3 pacientes)	1,9% (3 pacientes)
LIMITACIONES DE LA POBLACION ESTUDIADA	Niños (SI/NO)	No se dispone de recomendación específica en <18años	No utilizar en <18años
	Ancianos (SI/NO)	No es necesario ajuste de dosis	No es necesario ajuste de dosis
	Embarazo (SI/NO)	No se dispone de información	No se dispone de información
	Lactancia (SI/NO)	No se dispone de información	No se dispone de información
	Insuficiencia renal	No es necesario ajuste de dosis	En pacientes con insuficiencia renal de moderada a grave (aclaramiento de creatinina ≤ 50 mL/min solo debe utilizarse si el beneficio supera el riesgo. No hay experiencia a largo plazo en pacientes con insuficiencia renal grave.
	Insuficiencia hepática	No es necesario ajuste de dosis	No es necesario ajuste de dosis
INTERACCIONES		No se prevén interacciones entre bromuro de aclidinio y fármacos sustratos de la glicoproteína (P-gp) o los fármacos metabolizados mediante el citocromo P450 o las esterasas. No se recomienda su uso junto con otros fármacos anticolinérgicos.	No se han observado interacciones clínicas en su utilización conjunta con broncodilatadores simpaticomiméticos, metilxantinas y corticoides orales e inhalados. No se recomienda su uso junto con otros fármacos anticolinérgicos.
POSIBLES ERRORES DE MEDICACIÓN		El dispositivo inhalador Genuair® incorpora algunos elementos de seguridad: sistema de alerta que indica si la utilización es correcta; indicador visible de la dosis; mecanismo que impide la doble administración y un sistema de bloqueo al acabar el envase. No requiere recarga.	Requiere manipulación del dispositivo en la recarga.
PLAN DE RIESGOS		Se ha solicitado la realización de un estudio de cohortes para la valoración de riesgo de determinados eventos cardiovasculares.	No
DATOS DE SEGURIDAD A LARGO PLAZO		No concluyente	Sí
VALORACIÓN GLOBAL RAM		No concluyente	

Referencia (Autor, publicación)	Tipo de estudio y objetivo	Población estudiada (Criterios de inclusión/exclusión)	Pauta de tratamiento	Variables de medida (end-point)	Resultados (tamaño del efecto/ valores p/ intervalos de confianza)	Comentarios	Calidad del estudio (escala Jadad)
<p>Jones et al. Eur Respir J 2012; 40:830-6.</p> <p>Financiación Almirall S.A. y Forest Laboratories Inc.</p>	<p>Diseño Ensayo clínico, fase III, aleatorizado, grupos paralelos, doble ciego, comparado con placebo, multicéntrico.</p> <p>Objetivo Determinar la eficacia y seguridad de dos dosis de bromuro de aclidinio en pacientes con EPOC moderada-grave.</p> <p>Duración del tratamiento: 24 semanas.</p>	<p>Número de pacientes aleatorizados: 828</p> <p>Criterios de inclusión Pacientes ≥ 40 años, fumadores o con antecedentes de hábito tabáquico (≥ 10 paquetes/año) y diagnóstico de EPOC de acuerdo con los criterios GOLD (FEV₁/FVC post-broncodilatador $< 70\%$ y FEV₁ $< 80\%$ del valor esperado).</p> <p>Criterios de exclusión Antecedentes o criterios de asma; infección del tracto respiratorio o exacerbación de la EPOC en las últimas 6 semanas (3 meses si el episodio requirió hospitalización) antes del screening o durante el periodo de inclusión; otras afecciones respiratorias clínicamente relevantes aparte de la EPOC; afecciones cardíacas inestables, incluyendo IAM en los 6 meses previos; y contraindicaciones para el uso de anticolinérgicos.</p>	<p>Intervención: aleatorización 1:1:1.</p> <p>Bromuro de aclidinio 200 µg inhalado dos veces al día</p> <p>Bromuro de aclidinio 400 µg inhalado dos veces al día</p> <p>Placebo inhalado dos veces al día</p> <p>Todos los tratamientos de estudio se administraron mediante el inhalador multidosis de polvo seco Genuair®</p> <p>La administración de salbutamol a demanda estaba permitida, pero debía discontinuarse 6 h antes y durante las visitas.</p> <p>Tratamientos concomitantes permitidos (debían ser estables durante los 4 semanas previas al screening): corticosteroides inhalados o teofilinas orales de liberación mantenida; corticosteroides sistémicos a dosis equivalente a 10 mg/día de prednisona o 20 mg a días alternos; oxigenoterapia (< 15 h/día).</p>	<p>EFICACIA Variable principal Cambio desde la semana 24 respecto al basal del FEV₁ antes de la primera dosis matutina.</p> <p>SEGURIDAD</p>	<p>Los análisis de eficacia se realizaron sobre la población por intención de tratar.</p> <p>Diferencia respecto a placebo: 128±22ml; $p < 0,0001$ para bromuro de aclidinio 400 µg</p> <p>El porcentaje de pacientes con al menos un EA relacionado con el tratamiento fue similar en los tres grupos.</p> <p>Los acontecimientos adversos anticolinérgicos ocurrieron con una frecuencia inferior al 1% en todos los grupos de tratamiento, excepto las infecciones de tracto urinario: 2,2% (aclidinio 400 µg) y 0,7% (placebo).</p> <p>El porcentaje de pacientes con EA graves también fue similar entre grupos (placebo: 5,5%; aclidinio 200 µg: 4,3% y aclidinio 400 µg: 5,6%). El EA grave más frecuente fue la exacerbación de la EPOC: 3,7%, 1,4% y 0,7% en los grupos de placebo, aclidinio 200 µg y aclidinio 400 µg, respectivamente.</p>	<p>El estudio se realizó frente a placebo, de manera que los resultados no permiten una comparación directa frente a las alternativas terapéuticas de referencia (broncodilatadores de larga duración).</p> <p>Las variables de medida utilizadas (mejora de la función pulmonar y del estado de salud) fueron adecuadas y siguen las recomendaciones de la EMA.</p> <p>Los pacientes que presentaban una mayor gravedad (exacerbaciones en las últimas 6 semanas o 3 meses si el episodio requirió hospitalización) fueron excluidos del estudio, de manera que no se dispone de datos en esta población.</p>	<p>Total: 5 puntos</p> <p>Aleatorización: 1 Doble Ciego: 1 Pérdidas: 1 Aleatorización apropiada: 1 Ciego apropiado: 1</p>

(*) Rango de puntuación: 0-5. Estudio de baja calidad: puntuación < 3

(#) Aplicabilidad de los estudios