

FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL
EKLIRA GENUAIR POLVO PARA INHALACIÓN 322
mcg/dosis

**EKLIRA GENUAIR 322 µg
ACLIDINIO /FORMOTEROL FUMARATO DIHIDRATO
POLVO PARA INHALACIÓN ORAL**

1. NOMBRE DEL MEDICAMENTO

Duaklir Genuair 322 microgramos polvo para inhalación oral

2. COMPOSICIÓN CUALITATIVA Y CUANTITATIVA

Cada dosis liberada (la dosis que sale por la boquilla) contiene 375 microgramos de bromuro de aclidinio (equivalente a 322 microgramos de aclidinio). Esto corresponde a una dosis medida de 400 microgramos de bromuro de aclidinio (equivalente a 343 microgramos de aclidinio).

Excipientes con efecto conocido: Lactosa (como monohidrato).

Para consultar la lista completa de excipientes, ver sección 6.1.

3. FORMA FARMACÉUTICA

Polvo para inhalación.

Polvo blanco o casi blanco en un inhalador de color blanco con un indicador de dosis integrado y un botón de dosificación de color naranja.

4. DATOS CLÍNICOS

4.1. Indicaciones terapéuticas

Eklira Genuair está indicado como tratamiento broncodilatador de mantenimiento para aliviar los síntomas en pacientes adultos con enfermedad pulmonar obstructiva crónica (EPOC).

4.2. Posología y forma de administración

Posología: La dosis recomendada es una inhalación de 322 microgramos de aclidinio dos veces al día, una vez en la mañana y otra vez en la noche.

Si el paciente olvida una dosis, ésta debe administrarse tan pronto como sea posible y la siguiente dosis se debiera administrar a la hora habitual. No administrar una dosis doble para compensar la dosis olvidada.

Población de Edad avanzada: No es necesario ajuste de dosis en los pacientes de edad avanzada (ver sección 5.2).

FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL
EKLIRA GENUAIR POLVO PARA INHALACIÓN 322
mcg/dosis

Insuficiencia renal: No es necesario ajuste de dosis en los pacientes con insuficiencia renal (ver sección 5.2).

Insuficiencia hepática: No es necesario ajuste de dosis en los pacientes con insuficiencia hepática (ver sección 5.2).

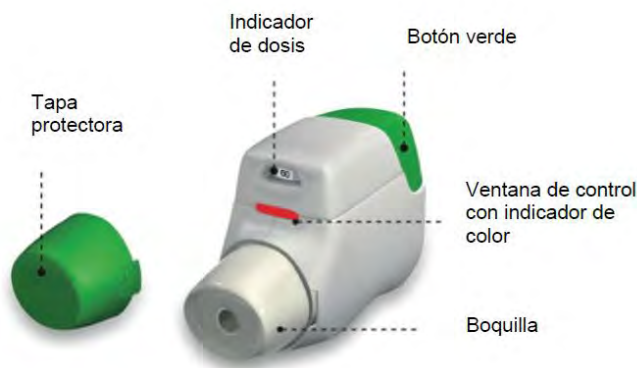
Población pediátrica: No existe una recomendación de uso específica para Eklira Genuair en niños y adolescentes (menores de 18 años de edad) para la indicación de EPOC.

Forma de administración: Vía inhalatoria.

Los pacientes deben recibir instrucciones sobre la forma correcta de administrar el producto. Para conocer las instrucciones detalladas, ver el prospecto. Es preciso indicar a los pacientes que deben leerlas detenidamente.

Instrucciones de uso:

Familiarizarse con Eklira Genuair:



Extraiga el inhalador Genuair de la bolsa y familiarícese con sus componentes.

Cómo usar Eklira Genuair

Resumen

Para usar su inhalador Genuair hay dos pasos que debe realizar después de retirar la tapa:

Paso 1: Pulse y **SUELTE** el botón verde y suelte todo el aire completamente con la boca apartada del inhalador.

Paso 2: Apriete los labios alrededor de la boquilla e inspire **CON FUERZA** y **PROFUNDAMENTE** a través del inhalador.

Tras la inhalación, recuerde volver a poner la tapa protectora.

FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL
EKLI RA GENUAIR POLVO PARA INHALACIÓN 322
mcg/dosis

Como empezar

- Antes del primer uso, abra la bolsa cerrada por la hendidura y extraiga el inhalador Genuair.

- Cuando se vaya a administrar su dosis de medicamento, retire la tapa protectora presionando **ligera**mente las flechas que aparecen a cada lado y estirando hacia fuera (ver imagen 1).

**IMAGEN 1**

Sostenga el inhalador con el botón verde hacia arriba. NO LO INCLINE.

- Compruebe que no hay nada que bloquee la boquilla.
- Sostenga el inhalador Genuair **en posición horizontal** con la boquilla hacia usted y el botón verde **hacia arriba** (ver imagen 2).

**IMAGEN 2**

FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL
EKLI RA GENUAIR POLVO PARA INHALACIÓN 322
mcg/dosis

PASO 1: PULSE el botón verde hasta el fondo y luego **SUÉLTELO** (ver imágenes 3 y 4) **NO SIGA PULSANDO EL BOTÓN VERDE.**

Pare y compruebe: Asegúrese de que la dosis está lista para la inhalación.



- Compruebe que la ventana de control con indicador de color ha cambiado a verde (ver imagen 5).

- La ventana de color verde confirma que su medicamento está listo para la inhalación.

SI LA VENTANA DE CONTROL CON INDICADOR DE COLOR SIGUE ROJA, POR FAVOR REPITA LAS ACCIONES DE PULSAR Y SOLTAR (VER PASO 1).



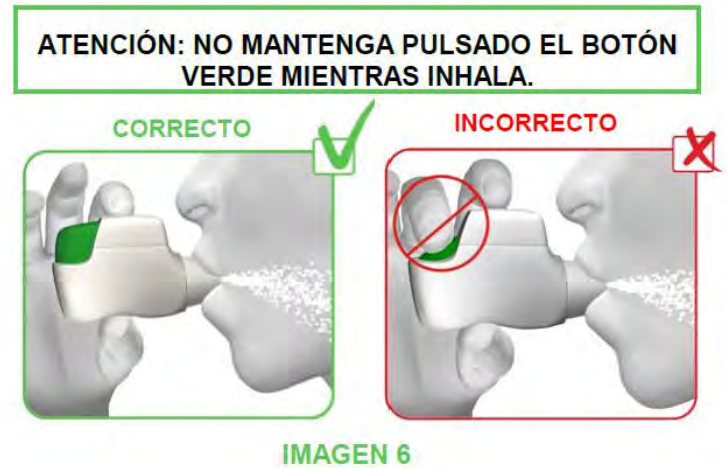
IMAGEN 5

FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL
EKLI RA GENUAIR POLVO PARA INHALACIÓN 322
mcg/dosis

- Antes de llevarse el inhalador a la boca, suelte todo el aire completamente. No expulse el aire dentro del inhalador.

PASO 2: Apriete los labios alrededor de la boquilla del inhalador Genuair e inhale **CON FUERZA y PROFUNDAMENTE** a través de la boquilla (ver imagen 6).

Esta inspiración fuerte y profunda hace que el medicamento atraviese el inhalador y entre en sus pulmones.



- Mientras inspira oírá un “**CLIC**” que indica que está utilizando el inhalador Genuair correctamente.
- Siga inspirando incluso después de oír el “**CLIC**” del inhalador para asegurarse de que se administra la dosis completa.
- Retire el inhalador Genuair de su boca y contenga la respiración mientras se sienta cómodo y luego expulse el aire lentamente por la nariz.

NOTA: algunos pacientes pueden experimentar un ligero sabor dulce o ligeramente amargo, o una sensación arenosa dependiendo del paciente, al inhalar el medicamento. No se administre una dosis adicional si no nota ningún sabor ni siente nada después de la inhalación.

FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL
EKLI RA GENUAIR POLVO PARA INHALACIÓN 322
mcg/dosis

Pare y compruebe: Asegúrese de que ha inhalado correctamente

- Compruebe que la ventana de control ha cambiado a **rojo** (ver imagen 7). Esto confirma que ha inhalado correctamente la dosis completa.

SI LA VENTANA DE CONTROL CON INDICADOR DE COLOR SIGUE VERDE, POR FAVOR VUELVA A INHALAR CON FUERZA Y PROFUNDAMENTE POR LA BOQUILLA (VER PASO 2).

- Si la ventana sigue sin cambiar a rojo, puede que haya olvidado soltar el botón verde antes de inhalar o que no haya inhalado correctamente. En ese caso, vuelva a intentarlo.



Asegúrese de **SOLTAR** el botón verde e inhale **CON FUERZA** y profundamente a través de la boquilla.

Nota: si es incapaz de inhalar correctamente después de varios intentos, consulte a su médico.

- Una vez que la ventana se vuelva roja, vuelva a colocar la tapa protectora presionándola sobre la boquilla (ver imagen 8).



FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL
EKLI RA GENUAIR POLVO PARA INHALACIÓN 322
mcg/dosis

¿Cuándo debe conseguir un nuevo inhalador Genuair?

- El inhalador Genuair cuenta con un **indicador de dosis** que le muestra aproximadamente cuántas dosis quedan en el inhalador. El indicador de dosis desciende lentamente mostrando **intervalos de 10** (60, 50, 40, 30, 20, 10, 0) (ver imagen A). Cada inhalador Genuair administrará al menos 60 dosis.

- Cuando aparece una **banda a rayas rojas** en el indicador de dosis (ver imagen A) significa que se acerca a la última dosis y debe obtener un nuevo inhalador Genuair.

El indicador de dosis desciende en intervalos de 10: 60, 50, 40, 30, 20, 10, 0.



IMAGEN A

Nota: si el inhalador Genuair parece dañado o si pierde la tapa, debe reemplazar su inhalador. NO NECESITA limpiar el inhalador Genuair. Sin embargo, si desea limpiarlo, pase un pañuelo seco o una toalla de papel por la parte exterior de la boquilla. NUNCA utilice agua para limpiar el inhalador Genuair porque podría dañar el medicamento.

¿Cómo sabe que el inhalador Genuair está vacío?

- Cuando aparece 0 (cero) en la mitad del indicador de dosis, debe seguir utilizando las dosis que queden en el inhalador Genuair.

- Cuando la última dosis esté lista para inhalar, el botón verde no recuperará su posición superior, sino que se quedará bloqueado en una posición intermedia (ver imagen B). Aun cuando el botón verde esté bloqueado, puede seguir inhalando la última dosis. Después de eso, el inhalador Genuair no puede volver a utilizarse y debe empezar a usar un nuevo inhalador Genuair.



IMAGEN B

FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL
EKLIRA GENUAIR POLVO PARA INHALACIÓN 322
mcg/dosis

4.3. Contraindicaciones

Hipersensibilidad al bromuro de aclidinio, la atropina o sus derivados, incluidos el ipratropio, el oxitropio o el tiotropio, o a alguno de los excipientes incluidos en la sección 6.1.

4.4. Advertencias y Precauciones especiales de empleo

Broncoespasmo paradójico: Como en otros tratamientos inhalados, la administración de Eklira Genuair puede causar broncoespasmo paradójico. En ese caso, debe interrumpirse el tratamiento con Eklira Genuair y considerarse otros tratamientos.

Empeoramiento de la enfermedad: 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.

Actividad anticolinérgica: Debido a su actividad anticolinérgica, el bromuro de aclidinio debe emplearse con precaución en pacientes con hiperplasia prostática sintomática, obstrucción del cuello vesical o con glaucoma de ángulo estrecho (aunque el contacto directo del producto con los ojos es muy improbable).

Efectos cardiovasculares: El perfil de seguridad cardiovascular se caracteriza por los efectos anticolinérgicos. Eklira Genuair debe utilizarse con precaución en los pacientes que han tenido un infarto de miocardio en los seis meses previos, angina inestable, arritmia de nuevo diagnóstico en los tres meses previos u hospitalización en los 12 meses previos debido a insuficiencia cardíaca de las clases funcionales III y IV según la New York Heart Association. Estos pacientes fueron descartados de los ensayos clínicos porque el mecanismo de acción anticolinérgico puede afectar a dichos trastornos.

4.5. Interacciones con otros medicamentos y otras formas de interacción

Medicamentos para la EPOC: No se ha estudiado la administración concomitante de Bromuro de aclidinio con otros medicamentos que contienen anticolinérgicos y, por lo tanto, no es recomendable su administración.

Aunque no se han realizado estudios formales de interacción farmacológica *in vivo*, Eklira Genuair se ha utilizado de manera concomitante con otros medicamentos para la EPOC, incluidos broncodilatadores simpaticomiméticos, metilxantinas y corticoesteroides orales e inhalados, sin evidencia clínica de interacciones farmacológicas.

Interacciones metabólicas: Los estudios *in vivo* indican que, a dosis terapéuticas, no se prevé que el aclidinio ni sus metabolitos causen interacciones con los fármacos sustratos de la glicoproteína P (P-

FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL
EKLIRA GENUAIR POLVO PARA INHALACIÓN 322
mcg/dosis

gp) o con los fármacos metabolizados por las enzimas del citocromo P450 (CYP450) y esterases (ver sección 5.2).

4.6. Fertilidad, embarazo y lactancia

Embarazo: No existen datos disponibles sobre la utilización de Eklira Genuair en mujeres embarazadas.

Los estudios realizados en animales han mostrado fetotoxicidad solo a niveles de dosis muy superiores a la dosis humana máxima de exposición al aclidinio (ver sección 5.3).

Eklira Genuair solo se debe utilizar durante el embarazo si los beneficios esperados superan los posibles riesgos.

Lactancia: Se desconoce si aclidinio (y/o sus metabolitos) se excretan en la leche materna. Dado que los estudios realizados en ratas han mostrado excreción de pequeñas cantidades de aclidinio (y/o sus metabolitos) y formoterol en la leche, el uso de Eklira Genuair por parte de mujeres lactantes se debe considerar únicamente si el beneficio esperado para la madre es superior al riesgo posible para el niño.

Fertilidad: Los estudios realizados en ratas han revelado una leve reducción de la fertilidad solo con niveles de dosis muy superiores a la dosis máxima de exposición para humanos al aclidinio (ver sección 5.3). No obstante, se considera poco probable que Duaklir Genuair administrado a la dosis recomendada afecte a la fertilidad de los humanos.

4.7. Efectos sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas

La influencia del bromuro de aclidinio sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas es pequeña. La aparición de cefalea, mareo o visión borrosa tras la administración de bromuro de aclidinio puede influir en la capacidad para conducir o utilizar máquinas.

4.8. Reacciones adversas

Resumen del perfil de seguridad: Las reacciones adversas notificadas con mayor frecuencia con Eklira Genuair fueron cefalea (6,6%) y nasofaringitis (5,5%).

Tabla resumen de las reacciones adversas: Las frecuencias asignadas a las reacciones adversas que se enumeran a continuación se basan en la tasa de incidencia bruta de reacciones adversas (es decir, acontecimientos atribuidos a Eklira Genuair) observados con Eklira Genuair 322 µg y obtenidas del análisis conjunto de tres ensayos clínicos aleatorizados y controlados con placebo (636 pacientes),

FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL
EKLI RA GENUAIR POLVO PARA INHALACIÓN 322
mcg/dosis

uno de seis meses y dos de tres meses de duración.

La frecuencia de las reacciones adversas se define utilizando el siguiente convenio: muy frecuentes ($\geq 1/10$); frecuentes ($\geq 1/100$ a $< 1/10$); poco frecuentes ($\geq 1/1000$ a $< 1/100$); raras ($\geq 1/10.000$ a $< 1/1000$); muy raras ($< 1/10.000$) y frecuencia no conocida (no puede estimarse a partir de los datos disponibles).

Tabla 1 Reacciones adversas medicamentosas por frecuencia y clasificación por órganos y sistemas (SOC)

| Frecuencia | SOC | Reacción |
|---|---|-------------------------------------|
| Frecuente $\geq 1\%$ a $< 10\%$ | <i>Infecciones e infestaciones:</i> | Nasofaringitis, sinusitis. |
| | <i>Trastornos del Sistema Nervioso:</i> | Dolor de Cabeza |
| | <i>Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos:</i> | Tos |
| | <i>Trastornos gastrointestinales:</i> | Diarrea, náuseas* |
| Poco Frecuente $\geq 0,1\%$ a $< 1\%$ | <i>Trastornos oculares:</i> | Visión borrosa. |
| | <i>Trastornos cardiacos:</i> | Taquicardia. |
| | <i>Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos:</i> | Disfonía. |
| | <i>Trastornos gastrointestinales:</i> | Sequedad de la boca, estomatitis. |
| | <i>Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo:</i> | Exantema, prurito |
| | <i>Trastornos renales y urinarios:</i> | Retención urinaria. |
| Raros $\geq 0,01\%$ a $< 0,1\%$ | <i>Trastornos del sistema inmunitario:</i> | Hipersensibilidad. |
| No conocidos | <i>Trastornos del sistema inmunitario:</i> | Angioedema, reacción anafilactoide. |

* Datos obtenidos post comercialización. La incidencia de náuseas en ensayos clínicos fue inferior con aclidinio que con placebo (43,9 frente a 48,3 con 1000 pacientes/año respectivamente)

4.9. Sobredosis

FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL
EKLIRA GENUAIR POLVO PARA INHALACIÓN 322
mcg/dosis

Las dosis elevadas de bromuro de aclidinio pueden provocar signos y síntomas anticolinérgicos.

Sin embargo, se han administrado dosis únicas inhaladas de hasta 6000 µg de bromuro de aclidinio a sujetos sanos sin observarse efectos adversos anticolinérgicos sistémicos. Además, no se observaron efectos adversos clínicamente relevantes tras la administración de dosis de hasta 800 µg de bromuro de aclidinio dos veces al día durante siete días en sujetos sanos.

La intoxicación aguda por la ingestión accidental del bromuro de aclidinio es poco probable debido a su baja biodisponibilidad oral y al mecanismo de administración del inhalador Genuair activado por la respiración.

5. PROPIEDADES FARMACOLÓGICAS

5.1. Propiedades farmacodinámicas

Grupo farmacoterapéutico: anticolinérgicos, código ATC: R03BB05.

El bromuro de aclidinio es un antagonista selectivo competitivo de los receptores muscarínicos (también denominados anticolinérgicos). El bromuro de aclidinio actúa localmente en los pulmones para antagonizar los receptores M3 en el músculo liso de las vías respiratorias e inducir broncodilatación. Los estudios no clínicos in vitro e in vivo demostraron una inhibición rápida, dependiente de la dosis y de larga duración de la broncoconstricción inducida por la acetilcolina por parte del aclidinio. El bromuro de aclidinio se hidroliza con rapidez en el plasma, por lo que el grado de efectos adversos anticolinérgicos sistémicos es bajo.

Efectos farmacodinámicos

Los estudios de eficacia mostraron que Eklira Genuair mejoró la función pulmonar de forma clínicamente significativa (medida como el volumen espiratorio forzado en el primer segundo [FEV1]) a lo largo 12 horas tras la administración por la mañana y por la noche, y esta mejora fue evidente a los 30 minutos desde la primera dosis (aumentos respecto al inicio de 124-133 ml). La broncodilatación máxima se alcanzó de 1-3 horas tras la administración, con valores medios de FEV1 pico respecto al inicio de 227-268 ml en el estado estacionario.

Electrofisiología cardíaca

No se observaron alteraciones en el intervalo QT (corregido según el método de Fridericia o Bazett o individualmente) cuando se administró bromuro de aclidinio (200 µg o 800 µg) una vez al día durante tres días a sujetos sanos en un estudio específico del intervalo QT.

Además, no se observaron efectos clínicamente significativos de Eklira Genuair en el ritmo cardíaco de 336 pacientes (164 de los cuales recibieron Eklira Genuair 322 µg dos veces al día) con monitorización con Holter durante 24 horas después de tres meses de tratamiento.

FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL
EKLIRA GENUAIR POLVO PARA INHALACIÓN 322
mcg/dosis

Eficacia clínica

El programa de desarrollo clínico de fase III de Eklira Genuair incluyó a 269 pacientes tratados con Eklira Genuair 322 µg dos veces al día en un estudio aleatorizado controlado con placebo de seis meses de duración y a 190 pacientes tratados con Eklira Genuair 322 µg dos veces al día en un estudio aleatorizado controlado con placebo de tres meses de duración. La eficacia se evaluó mediante medidas de la función pulmonar y las variables sintomáticas como la disnea, el estado de salud específico de la enfermedad, el uso de medicación de rescate y la aparición de exacerbaciones. En los estudios de seguridad a largo plazo, Eklira Genuair se asoció a eficacia broncodilatadora cuando se administró a lo largo de un año.

Broncodilatación

En el estudio de seis meses de duración, los pacientes que recibieron Eklira Genuair 322 µg dos veces al día experimentaron una mejora clínicamente significativa en la función pulmonar (medida como FEV1). Los efectos broncodilatadores máximos fueron evidentes desde el día uno y se mantuvieron a lo largo de seis meses. Al cabo de seis meses, la mejora media en el FEV1 pre-dosis matutino (valle) respecto al placebo fue de 128 ml (IC 95% = 85-170; p <0,0001).

Se realizaron observaciones parecidas en el estudio de tres meses de Eklira Genuair.

Estado de salud específico de la enfermedad y beneficios sintomáticos

Eklira Genuair demostró producir mejoras clínicamente significativas en la disnea (evaluada mediante el Índice de Transición de la Disnea [ITD]) y el estado de salud específico de la enfermedad (evaluado mediante el St. George's Respiratory Questionnaire [SGRQ]). En la tabla que aparece a continuación se muestra el alivio sintomático obtenido tras seis meses de tratamiento con Eklira Genuair.

| Variable | Tratamiento | | Mejora respecto al placebo | Valor de p |
|--|----------------|---------|---|------------|
| | Eklira Genuair | Placebo | | |
| ITD | | | | |
| Porcentaje de pacientes que lograron una DMCI ^a | 56,9 | 45,5 | Aumento de la probabilidad en 1,68 ^c veces | 0,004 |
| Cambio medio respecto al inicio | 1,9 | 0,9 | 1,0 unidades | <0,001 |
| SGRQ | | | | |

FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL
EKLIRA GENUAIR POLVO PARA INHALACIÓN 322
mcg/dosis

| | | | | |
|--|------|------|---|--------|
| Porcentaje de pacientes que lograron una DMCI ^b | 57,3 | 41,0 | Aumento de la probabilidad en 1,87 ^c veces | <0,001 |
| Cambio medio respecto al inicio | -7,4 | -2,8 | -4,6 unidades | <0,001 |

^A Diferencia Mínima Clínicamente Importante (DMCI) de al menos 1 unidad en el ITD.

^B DMCI de al menos -4 unidades en el SGRQ

^C Razón de probabilidades, aumento en la probabilidad de lograr una DMCI en comparación con el placebo.

Los pacientes tratados con Eklira Genuair necesitaron menos medicación de rescate que los pacientes que recibieron placebo (una reducción de 0,95 inhalaciones al día a los seis meses [p = 0,005]). Eklira Genuair también mejoró los síntomas diarios de EPOC (disnea, tos y producción de esputo) y los síntomas nocturnos y matutinos.

El análisis conjunto de la eficacia de los estudios controlados con placebo de seis y tres meses de duración demostró una reducción estadísticamente significativa en la tasa de exacerbaciones de moderadas a graves (que precisaron tratamiento con antibióticos o corticoesteroides o que requirieron hospitalización) con aclidinio 322 µg dos veces al día en comparación con placebo (tasa por paciente por año: 0,31 frente a 0,44 respectivamente; p = 0,0149).

Tolerancia al ejercicio

En un estudio clínico cruzado, aleatorizado, controlado con placebo y de tres semanas de duración Eklira Genuair se asoció con una mejoría estadísticamente significativa en el tiempo de resistencia al ejercicio en comparación con el placebo de 58 segundos (95 % IC=9-108; p=0,021; valor anterior al tratamiento: 486 segundos).

Eklira Genuair redujo de manera estadísticamente significativa la hiperinsuflación pulmonar en reposo (capacidad funcional residual [CFR]=0,197 L [95 % IC=0,321, 0,072; p=0,002]; volumen residual [VR]=0,238 L [95 % IC=0,396, 0,079; p=0,004]), también mejoró la capacidad inspiratoria (en 0,078 L; 95 % IC=0,01, 0,145; p=0,025) y redujo la disnea durante el ejercicio (escala de Borg) (en 0,63 unidades de Borg; 95 % IC=1,11, 0,14; p=0,012).

5.2. Propiedades farmacocinéticas

Absorción

El bromuro de aclidinio se absorbe rápidamente del pulmón y alcanza concentraciones plasmáticas máximas a los cinco minutos después de la inhalación en los sujetos sanos, y normalmente a los 15 primeros minutos en los pacientes con EPOC. La fracción de la dosis inhalada que llega a la

FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL
EKLI RA GENUAIR POLVO PARA INHALACIÓN 322
mcg/dosis

circulación sistémica en forma de aclidinio inalterado es muy pequeña, inferior al 5%.

La concentración plasmática en el estado estacionario se alcanzó a los siete días tras una administración de dos veces al día.

Distribución

La deposición pulmonar total del bromuro de aclidinio inhalado mediante el inhalador Genuair fue aproximadamente del 30% de media de la dosis medida.

La unión a las proteínas plasmáticas del bromuro de aclidinio determinada *in vitro* corresponde muy probablemente a la unión a las proteínas de los metabolitos debido a la rápida hidrólisis del bromuro de aclidinio en el plasma; la unión a las proteínas plasmáticas fue del 87% para el metabolito del ácido carboxílico y del 15% para el metabolito de alcohol. La principal proteína plasmática que se une al bromuro de aclidinio es la albúmina.

Metabolismo/Biotransformación

El bromuro de aclidinio se hidroliza rápida y ampliamente en sus derivados de alcohol y ácido carboxílico, farmacológicamente inactivos. La hidrólisis se produce tanto por vía química (no enzimática) como enzimática a través de las esterasas siendo la butirilcolinesterasa la principal esterasa humana que interviene en la hidrólisis. La concentración plasmática del metabolito ácido es aproximadamente 100 veces superior a la del metabolito alcohol y a la del principio activo inalterado después de la inhalación.

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 el pulmón o se traga.

La biotransformación a través de las enzimas del CYP450 desempeña un papel menor en la eliminación metabólica total del bromuro de aclidinio.

Los estudios *in vitro* han puesto de manifiesto que el bromuro de aclidinio a dosis terapéuticas o sus metabolitos no inhiben ni inducen las enzimas del citocromo P450 (CYP450) ni tampoco inhiben las esterasas (carboxilesterasa, acetilcolinesterasa y butirilcolinesterasa). Los estudios *in vitro* han mostrado que ni el bromuro de aclidinio ni sus metabolitos son sustratos o inhibidores de la glicoproteína P.

Eliminación

La vida media de eliminación efectiva de aclidinio fue de aproximadamente de 10 horas después de la inhalación de dosis de 400 microgramos dos veces al día en pacientes con EPOC.

Tras la administración intravenosa de 400 µg de bromuro de aclidinio radiomarcado a sujetos sanos,

FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL
EKLI RA GENUAIR POLVO PARA INHALACIÓN 322
mcg/dosis

se excretó aproximadamente el 1% de la dosis en forma de bromuro de aclidinio inalterado en la orina. Se eliminó hasta el 65% de la dosis en forma de metabolitos en la orina, y hasta el 33% en forma de metabolitos en las heces.

Tras la inhalación de 200 µg y 400 µg de bromuro de aclidinio por sujetos sanos o pacientes con EPOC, la excreción urinaria de aclidinio inalterado fue muy baja, de aproximadamente el 0,1% de la dosis administrada, lo que indica que la depuración (Clearance) renal desempeña un papel menor en la eliminación total del aclidinio del plasma.

Relación(es) farmacocinética/farmacodinamia(s)

Dado que el bromuro de aclidinio actúa localmente en los pulmones y se hidroliza con rapidez en el plasma, no hay ninguna relación directa entre la farmacocinética y la farmacodinámica.

Poblaciones especiales

Pacientes de edad avanzada

Las propiedades farmacocinéticas del bromuro de aclidinio en los pacientes con EPOC moderada a grave son similares en los pacientes de 40-59 años de edad y en los pacientes ≥ 70 años. Por tanto, no es necesario ajustar la dosis en los pacientes con EPOC de edad avanzada.

Pacientes con insuficiencia hepática

No se han realizado estudios en pacientes con insuficiencia hepática. Dado que el bromuro de aclidinio se metaboliza principalmente por hidrólisis química y enzimática en el plasma, es muy improbable que la disfunción hepática altere su exposición sistémica. No es necesario ajustar la dosis en los pacientes con EPOC con insuficiencia hepática.

Pacientes con insuficiencia renal

No se observaron diferencias farmacocinéticas significativas entre los sujetos con función renal normal y los sujetos con insuficiencia renal. Por tanto, no es necesario ajustar la dosis ni realizar controles adicionales en los pacientes con EPOC con insuficiencia renal.

5.3. Datos preclínicos sobre seguridad

Los datos de los estudios no clínicos no muestran riesgos especiales para los seres humanos según los estudios convencionales de seguridad farmacológica, toxicidad a dosis repetidas, genotoxicidad, potencial carcinogénico, toxicidad para la reproducción y el desarrollo.

Únicamente se observaron reacciones en los estudios no clínicos en exposiciones consideradas superiores a la exposición máxima humana en lo que respecta a los parámetros cardiovasculares (aumento de la frecuencia cardíaca en perros), toxicidad reproductiva (efectos fetotóxicos) y fertilidad

FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL
EKLI RA GENUAIR POLVO PARA INHALACIÓN 322
mcg/dosis

(ligeros descensos en la tasa de concepción, el número de cuerpos lúteos y las pérdidas pre- y post-implantación), lo que indica poca relevancia para su uso clínico.

6. DATOS FARMACÉUTICOS

6.1. Lista de excipientes

Lactosa Monohidrato.

6.2. Incompatibilidades

No procede.

6.3. Periodo de Validez

(según lo establecido en el registro sanitario)

Usar en los 90 días posteriores a la apertura de la bolsa.

6.4. Precauciones especiales de conservación

Este medicamento no requiere condiciones especiales de conservación.

Mantener el inhalador Genuair protegido dentro de la bolsa sellada hasta que se inicie el tratamiento.

6.5. Naturaleza y contenido del envase

El dispositivo de inhalación es un dispositivo multicomponente compuesto de policarbonato, acrilonitrilo-butadieno-estireno, polioximetileno, poliéster-butileno-tereftalato, polipropileno, poliestireno y acero inoxidable. Es de color blanco con un indicador de dosis integrado y un botón de dosificación de color verde. La boquilla está cubierta por una tapa protectora desmontable de color verde. El inhalador se proporciona en una bolsa de plástico laminada, situada dentro de un envase de cartón. Envase que contiene 1 inhalador con 30 dosis.

Envase que contiene 1 inhalador con 60 dosis.

Envase que contiene 3 inhaladores con 60 dosis cada uno.

Puede que solamente estén comercializados algunos tamaños de envases.

6.6. Precauciones especiales de eliminación y otras manipulaciones

La eliminación del medicamento no utilizado y de todos los materiales que hayan estado en contacto con él se realizará de acuerdo con la normativa local.

Para consultar las instrucciones de uso, ver la sección 4.2.