

ACLIDINI

Dra. Alícia Marin

Servei de Pneumologia Hospital Germans Trias i Pujol

XXXI

Diada Pneumològica

Sitges, 12 i 13 d'abril de 2013



Perfil farmacocinètic

Perfil d'eficàcia

Perfil de seguretat

Dispositiu d'administració

Conclusions

Perfil preclínic i farmacocinètic

Antagonista muscarínic d'acció perllongada (LAMA)

Mecanisme d'acció basat en el bloqueig competitiu de l'acetilcolina en el receptor muscarínic (M_3)¹

Aprovat com a tractament broncodilatador de manteniment per alleugerir els símptomes en pacients amb MPOC

400 µg bromuro aclidini (dosis mesurada) ⇔ 322 µg aclidini (dosis lliberada) 2 vegades al dia

¹Gavaldà et al, *J Pharmacol Exp Ther* 2009

Selectivitat receptors M1-M5

Aclidini, ipratropi i tiotropi bloquejen amb força la unió específica de [³H] N-metil escopolamina amb els receptors M₁–M₅ humans

Molècula	M ₁ (nM)	M ₂ (nM)	M ₃ (nM)	M ₄ (nM)	M ₅ (nM)
Aclidini	0,10	0,14	0,14	0,21	0,16
Ipratropi	1,31	1,12	1,24	1,92	3,22
Tiotropi	0,13	0,13	0,19	0,30	0,18

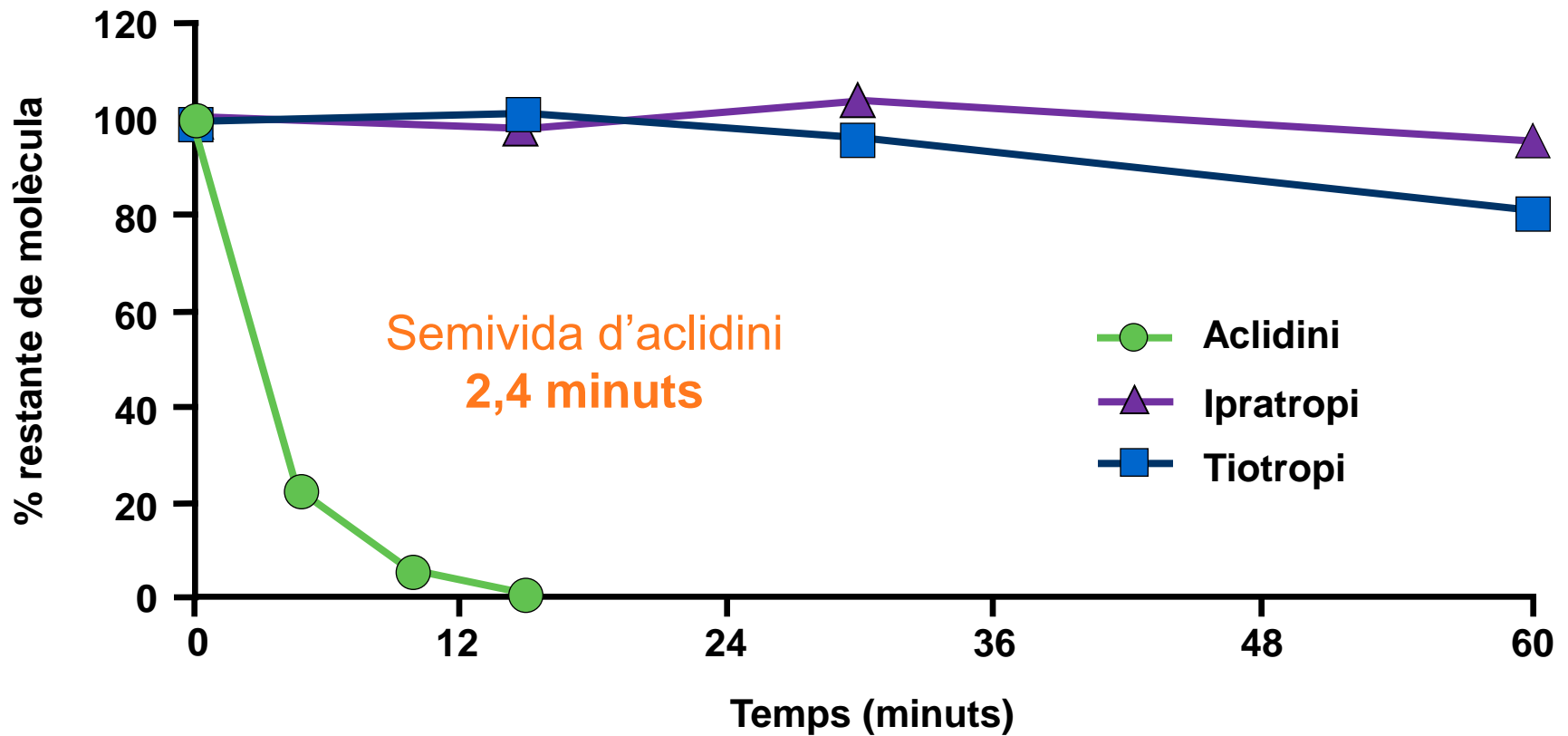
Aclidini va demostrà una potència equivalent a la de tiotropi i de **8 a 16 vegades** més potència que ipratropi en els receptors M₁–M₅

Dissociació receptors M2/M3

Molècula	$t_{1/2}$ de la dissociació de M ₂ (h)	$t_{1/2}$ de la dissociació de M ₃ (h)	Relació M ₃ / M ₂
Aclidini	4,7	29,2	6,2
Tiotropi	15,1	62,2	4,1
Ipratropi	0,08	0,47	5,9

La dissociació del receptor M₃ va ser aproximadament **6 vegades** més perllongada que la dissociació del receptor M₂

Metabolisme i eliminació



Perfil d'eficàcia

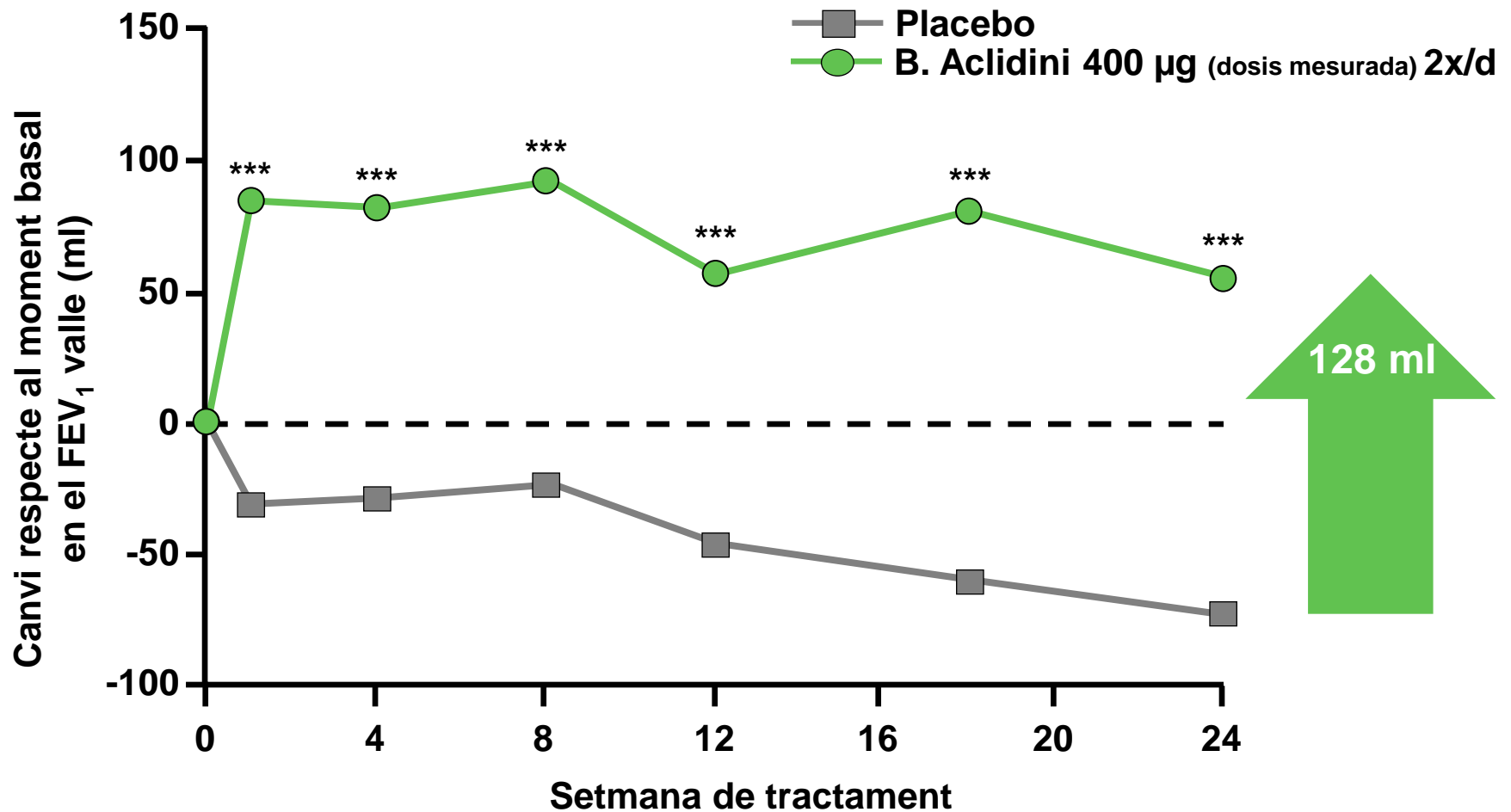
Funció pulmonar

Simptomatologia

Estat de salut

Exacerbacions

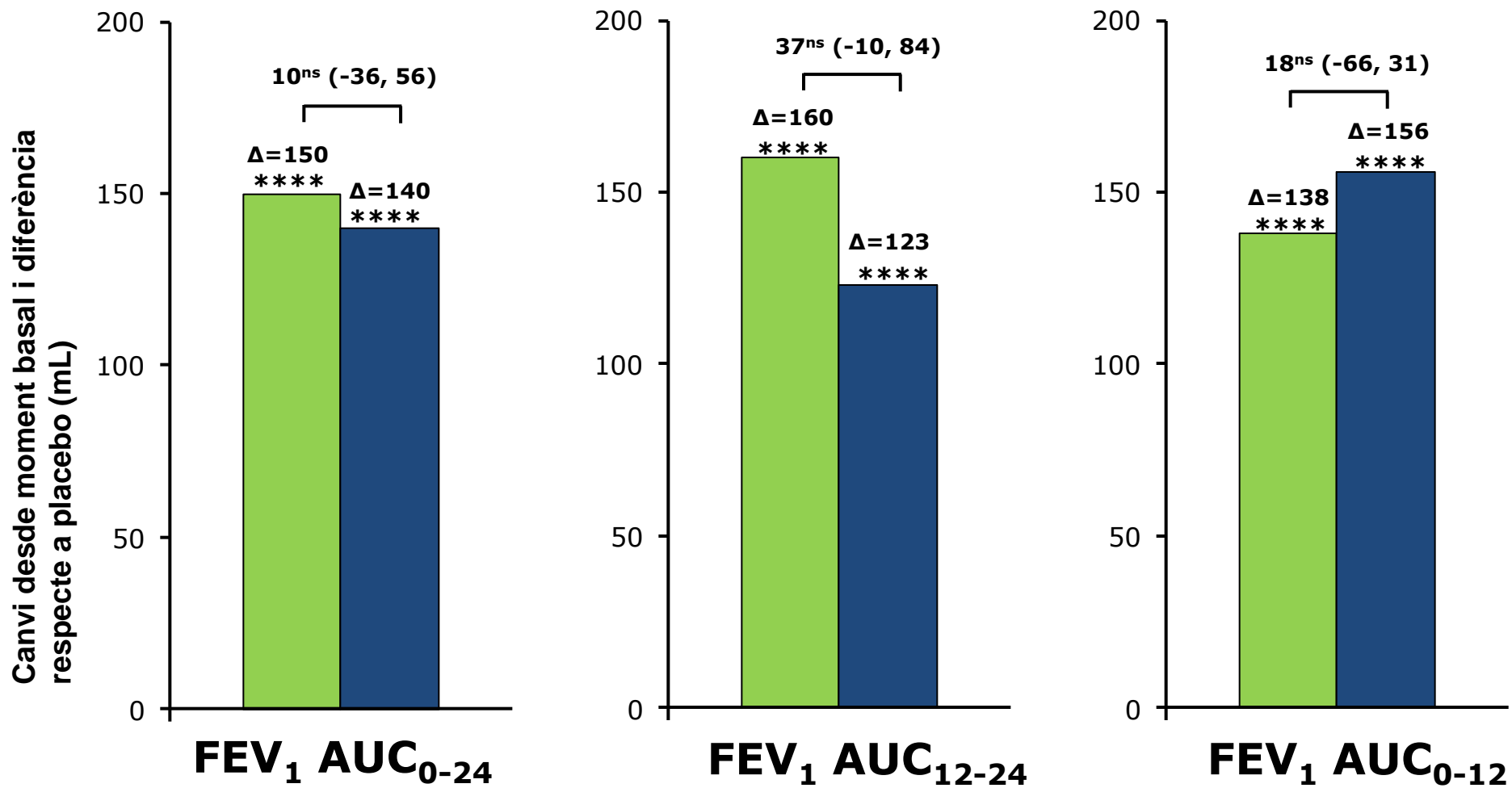
FEV1 predosis matutina (vall)



***p ≤ 0,001 en comparació amb placebo

FEV1 setmana 6

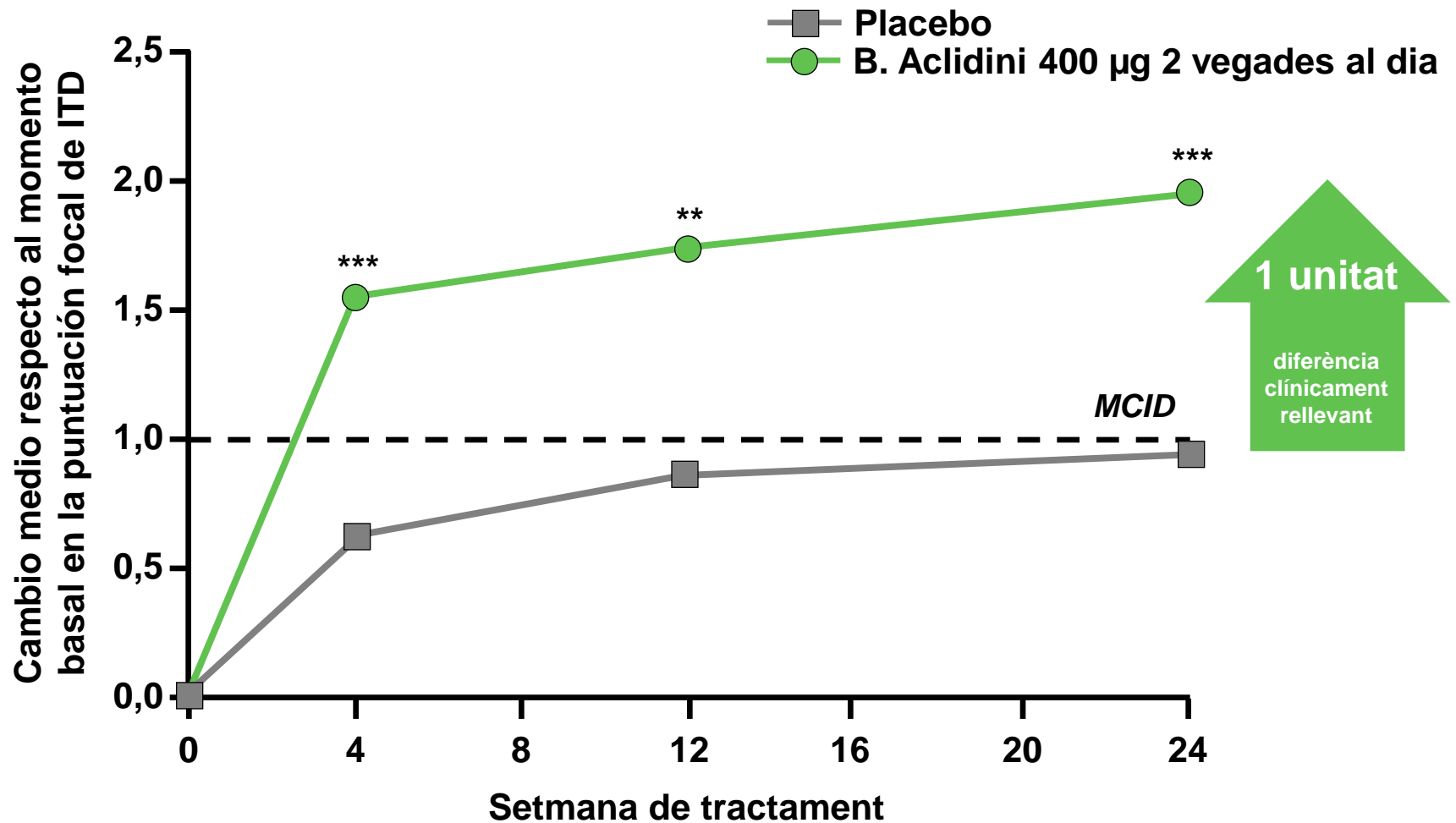
■ B.Aclidinio 400 µg BID ■ Tiotropio 18 µg QD



****p<0.0001 vs placebo

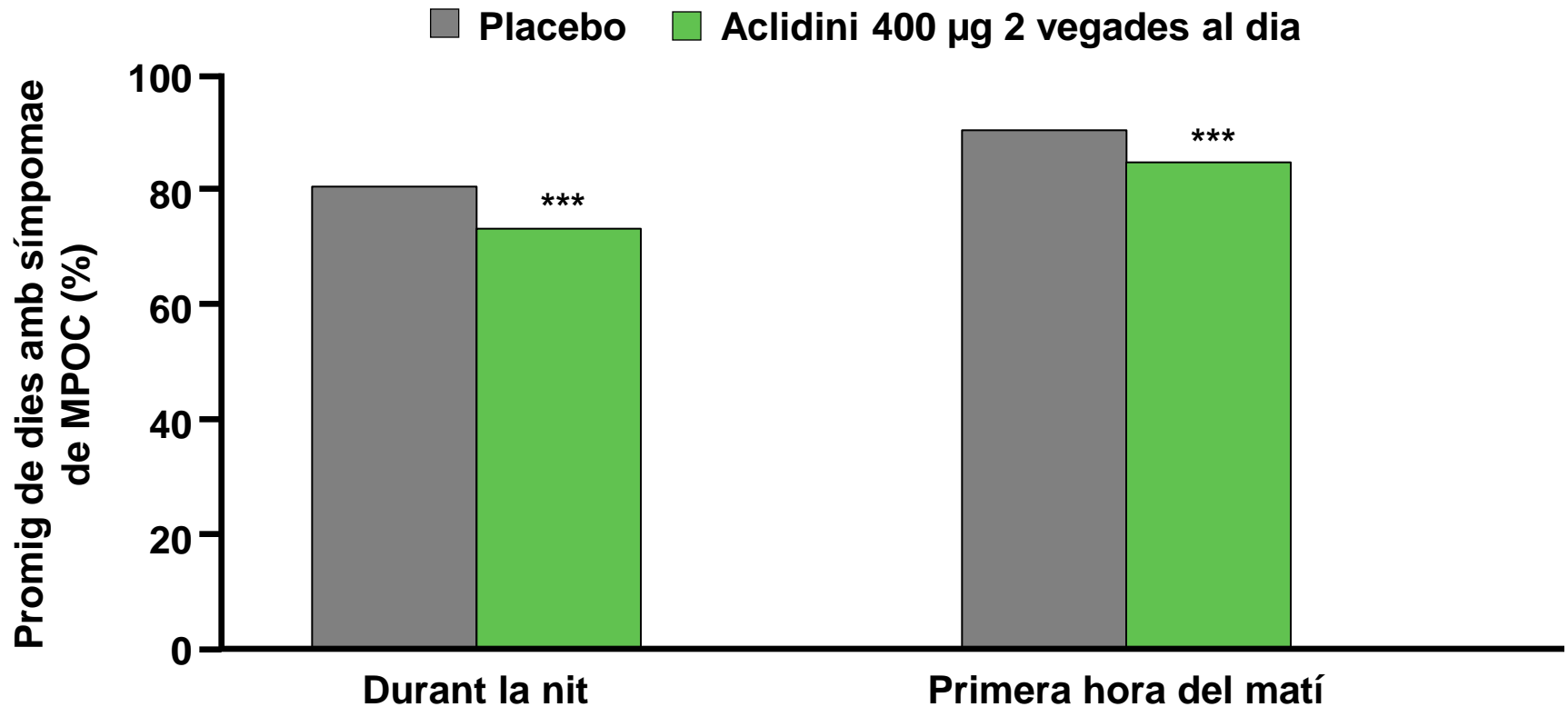
data are LS mean; Δ=comparación vs placebo; comparación vs tiotropio son LS mean (95% CI); ns=no significativo

Síntomes: Dispnea



p<0,01, *p<0,001 en comparació amb placebo

Síntomes nocturns i matutins



24 setmanes

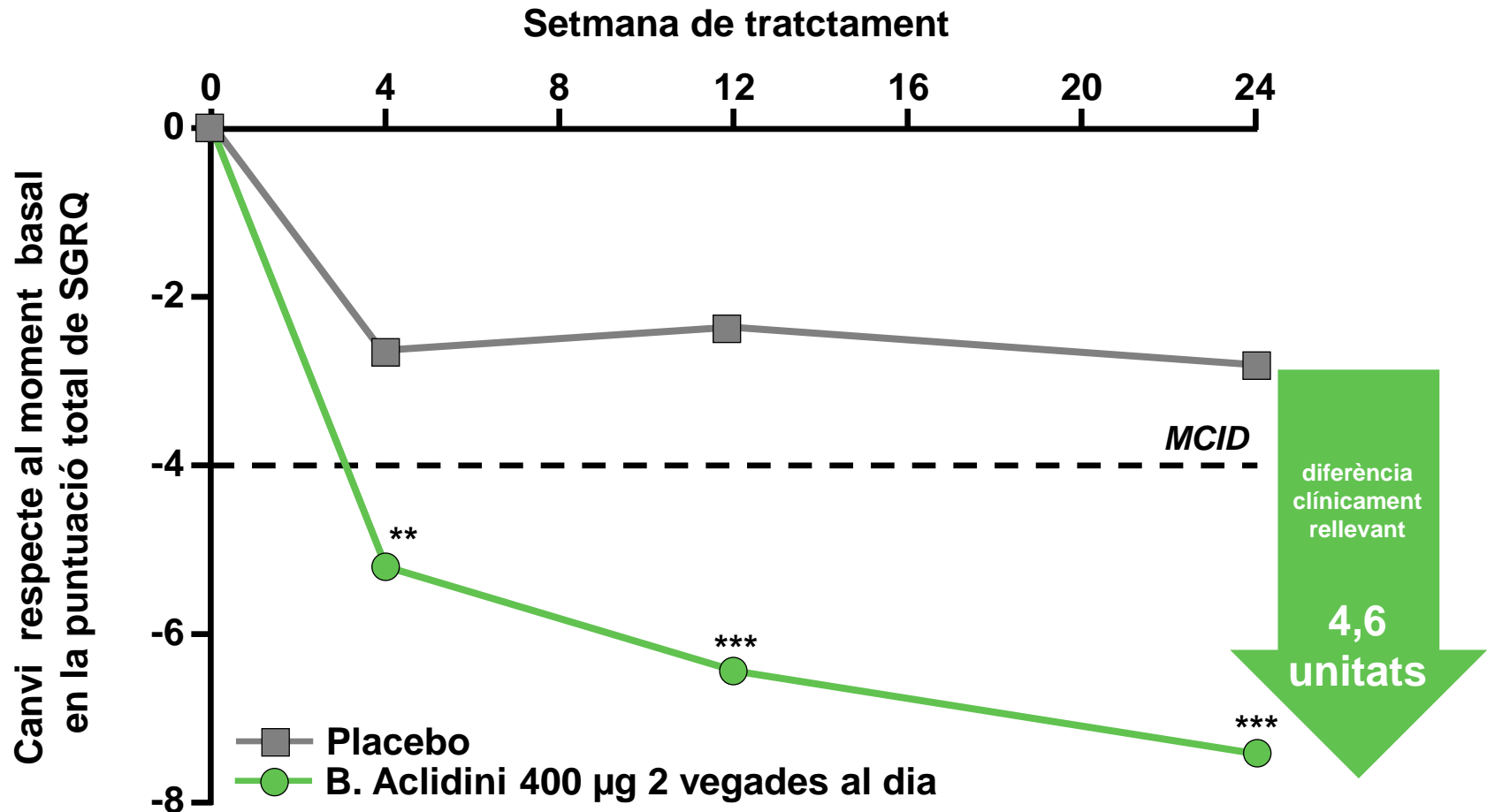
***p<0,001 en comparación con placebo

Síntomas nocturnos

Reducción de puntuaciones en la gravedad de los síntomas nocturnos en la semana 6



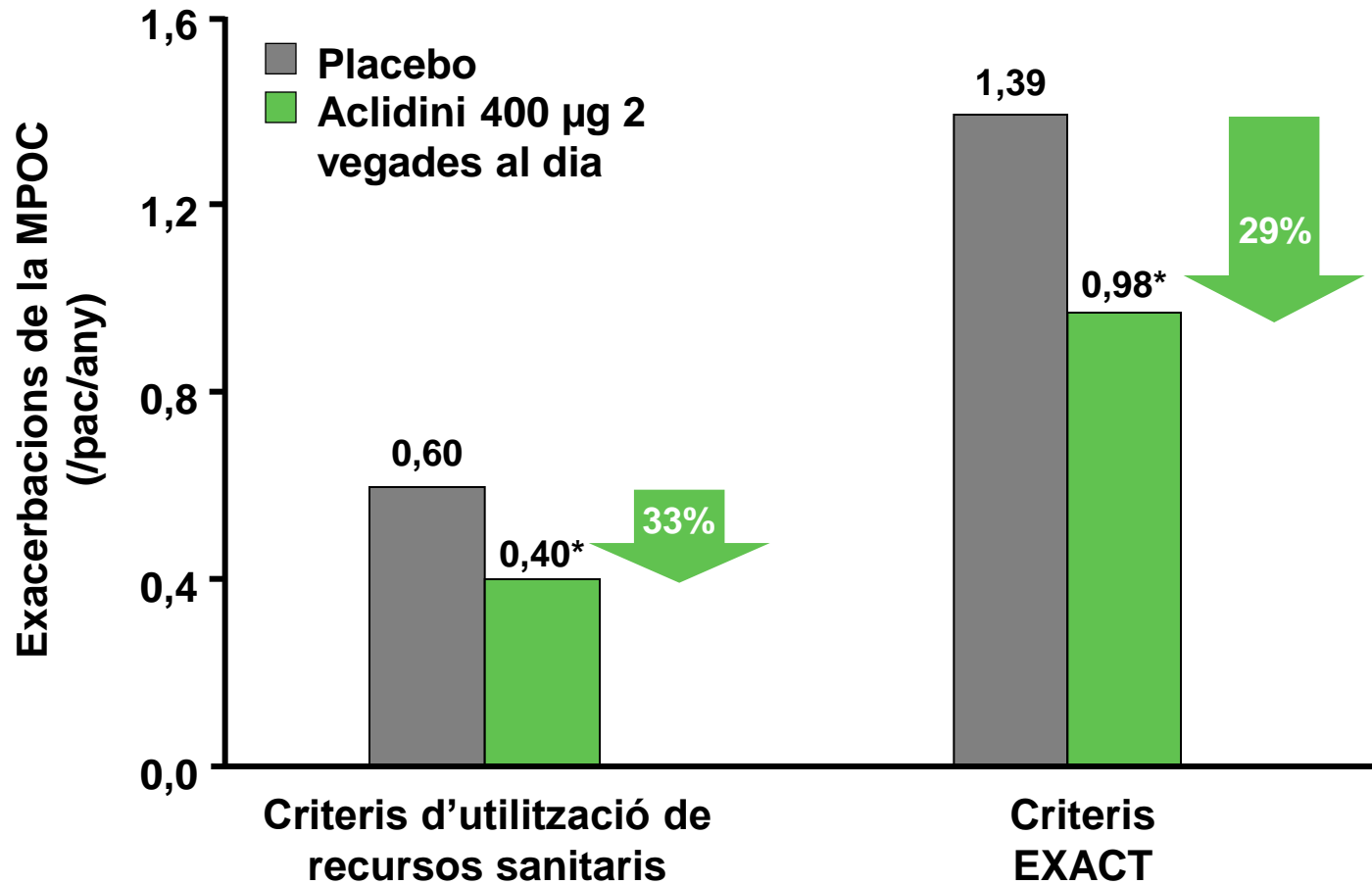
Estat de salut



p<0,01, *p<0,001 en comparació amb placebo

Jones et al, *Eur Respir J* 2012

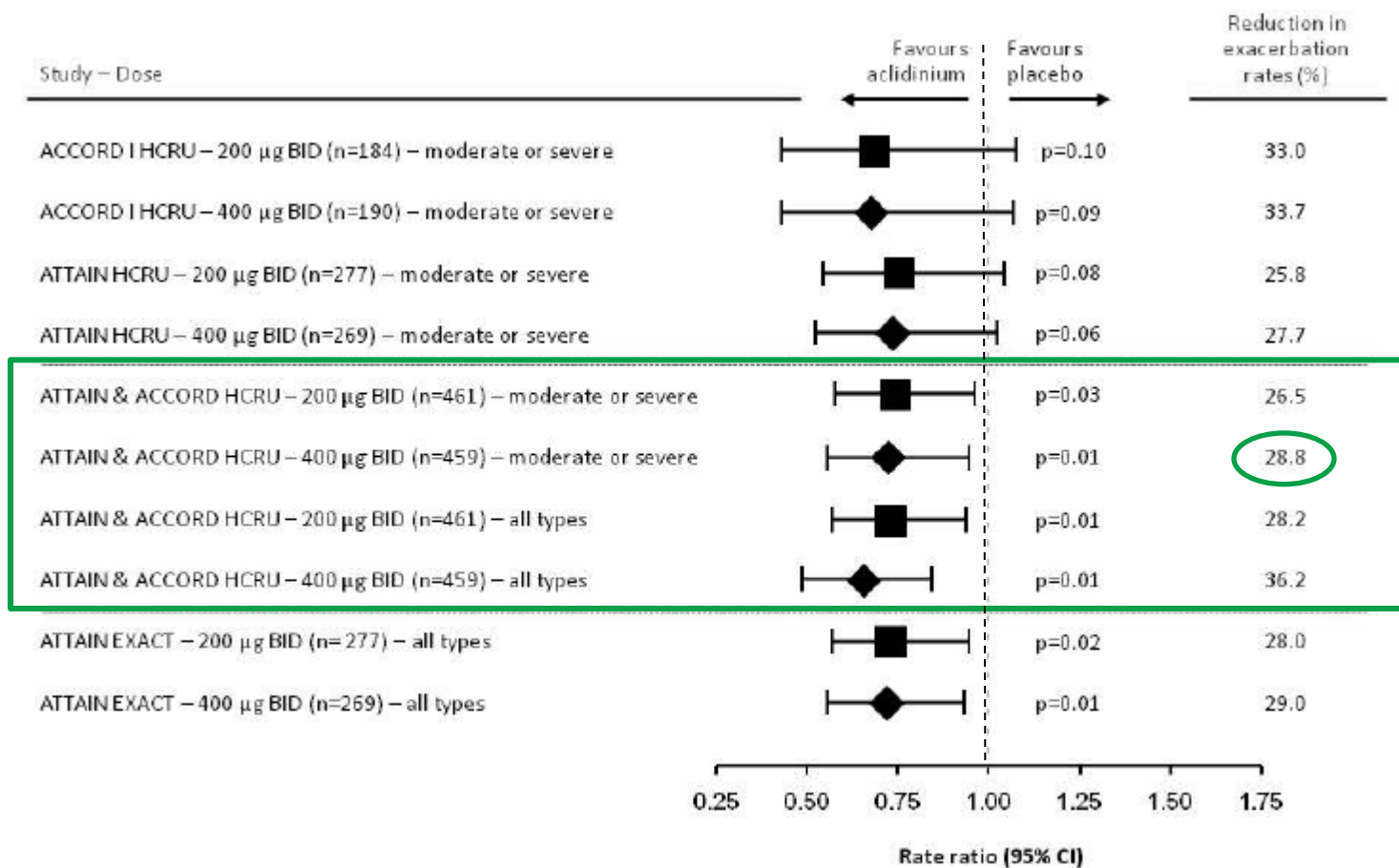
Exacerbacions



24 semanas

*p<0,05 en comparació amb placebo

Exacerbaciones



Perfil de seguretat

Baix grau d'efectes anticolinèrgics

No altera l'interval QT

No requereix ajustament de dosis en pacients grans

No requereix ajustament de dosis en I.renal o hepàtica

No produeix interaccions farmacològiques

Perfil de seguretat: Efectes anticolinèrgics

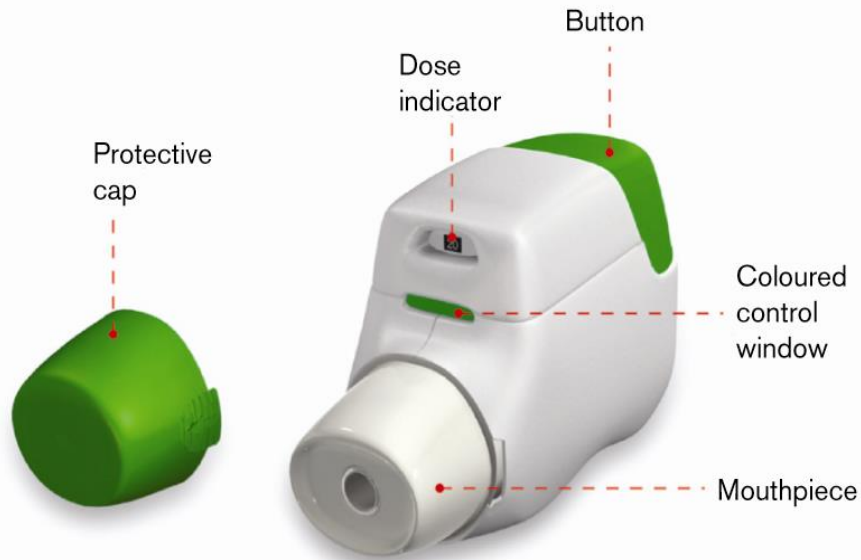
Table 64. TEAEs consistent with Anticholinergic Syndrome: BID Placebo-Controlled Trials (BID Group 1A), Safety Population

	Placebo N=641 ET=190.6		Acclidinium 200 µg N=644 ET=199.4		Acclidinium 400 µg N=636 ET=198.4	
	n (%)	Incidence Rate	n (%)	Incidence Rate	n (%)	Incidence Rate
Gastrointestinal disorders	10 (1.6)	52.5	11 (1.7)	55.2	5 (0.8)	25.2
→ Dry Mouth	4 (0.6)	21.0	7 (1.1)	35.1	5 (0.8)	25.2
→ Constipation	6 (0.9)	31.5	4 (0.6)	20.1	0	0
Renal and urinary disorders	2 (0.3)	10.5	0	0	3 (0.5)	15.1
Dysuria	1 (0.2)	5.2	0	0	2 (0.3)	10.1
→ Urinary Retention	0	0	0	0	1 (0.2)	5.0
Urinary Incontinence	1 (0.2)	5.2	0	0	0	0
→ Cardiac Disorders	4 (0.6)	21.0	8 (1.2)	40.1	6 (0.9)	30.2
Supraventricular tachycardia	2 (0.3)	10.5	2 (0.3)	10.0	2 (0.3)	10.1
Tachycardia	0	0	1 (0.2)	5.0	2 (0.3)	10.1
Ventricular tachycardia	1 (0.2)	5.2	1 (0.2)	5.0	2 (0.3)	10.1
Palpitations	1 (0.2)	5.2	4 (0.6)	20.1	1 (0.2)	5.0
Sinus tachycardia	1 (0.2)	5.2	0	0	1 (0.2)	5.0
→ Eye Disorders	0	0	3 (0.5)	15.0	0	0
Blindness transient	0	0	1 (0.2)	5.0	0	0
Dry eye	0	0	1 (0.2)	5.0	0	0
Vision blurred	0	0	1 (0.2)	5.0	0	0
Visual acuity reduced	0	0	1 (0.2)	5.0	0	0
Other disorders	34 (5.3)	178.4	40 (6.2)	200.6	29 (4.6)	146.2

Source: Applicant's Submission dated December 12, 2011, Section 5.3.5.3.28, pg. 68 (Table 35)

Note: N=number of patients in the Safety Population; ET=total exposure time in years; n=number of patients in the specific category. Percentages are calculated as 100 x (n/N). Incidence Rate (IR)=n/ET*1000.

Dispositiu d'administració: **Genuair**[®]



- **Inhalador de pols seca multidosis activat per respiració**
- **Subministrament per 1 mes**
- **No requereix neteja**
- **Desechable**
- **Diversos mecanismes d'informació i seguretat**
- **Dipòsit pulmonar del 34%**
- **Menor resistència al flux d'aire inspiratori**
- **Fàcil d'utilitzar**
- **Bona acceptació per els usuaris**

En resum...

Anticolinèrgic potent, selectiu i amb baixa exposició plasmàtica

Efecte broncodilatador mantingut superior a ipratropi i comparable a tiotropi

Millora clínicament rellevant de la dispnea i de l'estat de salut

Millora dels símptomes nocturns i de primera hora del matí

Reducció significativa de les exacerbacions moderades-greus

Baix grau d'efectes anticolinèrgics perifèrics i cardiovasculars

No requereix ajustar per edat, funció renal o hepàtica

Dispositiu fàcil d'utilitzar i apte per qualsevol grau de malaltia

XXXI

Diada Pneumològica

Sitges, 12 i 13 d'abril de 2013

