

FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL
DUAKLIR GENUAIR 240/11,8 POLVO PARA
INHALACIÓN

**DUAKLIR GENUAIR 340/12 µg
ACLIDINIO /FORMOTEROL FUMARATO DIHIDRATO
POLVO PARA INHALACIÓN ORAL**

1. NOMBRE DEL MEDICAMENTO

Duaklir Genuair 340 microgramos/12 microgramos polvo para inhalación oral

2. COMPOSICIÓN CUALITATIVA Y CUANTITATIVA

Cada dosis liberada (la dosis que sale por la boquilla) contiene 396 microgramos de bromuro de aclidinio (equivalente a 340 microgramos de aclidinio) y 11,8 microgramos de formoterol fumarato dihidrato. Esto corresponde a una dosis medida de 400 microgramos de bromuro de aclidinio (equivalente a 343 microgramos de aclidinio) y una dosis medida de 12 microgramos de formoterol fumarato dihidrato.

Excipientes con efecto conocido: Lactosa (como monohidrato).

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

Duaklir 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 Duaklir Genuair 340 microgramos/12 microgramos dos veces al día, una vez en la mañana y otra vez en la noche.

Si el paciente olvida una dosis, la siguiente se debe administrar lo antes posible y la dosis posterior a esta se debe administrar a la hora habitual. No administrar una dosis doble para compensar la dosis olvidada.

FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL DUAKLIR GENUAIR 240/11,8 POLVO PARA INHALACIÓN

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

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 Duaklir 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.

Descripción general de las instrucciones de uso de Duaklir Genuair



Para usar el inhalador Genuair, los pacientes deben seguir dos pasos después de retirar la tapa. Los pacientes deben sujetar el inhalador Genuair en posición horizontal, con la boquilla orientada hacia él y el botón naranja hacia arriba.

PASO 1: Los pacientes deben **PULSAR** el botón naranja hasta el fondo (**imagen 1**) y, a continuación,

SOLTARLO (**imagen 2**).

Recuerde a los pacientes que NO DEBEN MANTENER PULSADO EL BOTÓN NARANJA.

Los pacientes deben comprobar que el color de la ventana de control es verde. Este color indica que el inhalador está listo para su uso (imagen 3).

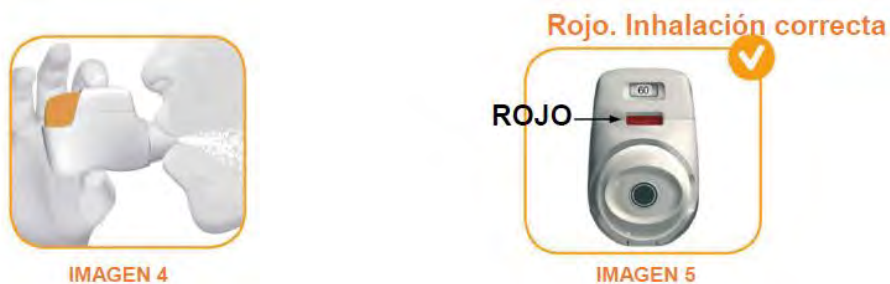
FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL
DUAKLIR GENUAIR 240/11,8 POLVO PARA
INHALACIÓN



SI EL COLOR DE LA VENTANA DE CONTROL ES ROJO, LOS PACIENTES DEBEN REPETIR LAS ACCIONES DE PULSAR Y SOLTAR (VER PASO 1).

PASO 2: Los pacientes deben inhalar **CON FUERZA** y **PROFUNDAMENTE** a través de la boquilla (**imagen 4**). Los pacientes deben seguir inspirando, incluso después de que hayan oído un “clic” del inhalador.

- Los pacientes deben comprobar que el color de la ventana de control ha cambiado de verde a rojo, lo que indica que han realizado correctamente la inhalación (**imagen 5**).



SI EL COLOR DE LA VENTANA DE CONTROL SIGUE SIENDO VERDE, LOS PACIENTES DEBEN VOLVER A INHALAR CON FUERZA Y PROFUNDAMENTE A TRAVÉS DE LA BOQUILLA (VER PASO 2).

Recuerde a los pacientes que, una vez retirado el inhalador Genuair de la boca, deben contener la respiración mientras se sientan cómodos y, a continuación, expulsar el aire lentamente por la nariz. Tras la inhalación, los pacientes deben recordar volver a poner la tapa protectora. Algunos pacientes pueden experimentar un gusto ligeramente dulce o amargo, dependiendo del paciente al inhalar el medicamento. Los pacientes no deben tomar una dosis adicional si no notan ningún gusto después de la inhalación.

El inhalador Genuair cuenta con un indicador de dosis que le muestra aproximadamente cuántas dosis quedan en el inhalador. Cada inhalador Genuair administrará al menos 30 o 60 dosis, dependiendo del tamaño de envase. Cuando aparece una banda a rayas rojas en el indicador de dosis, significa que se acerca a la última dosis y debe obtener un nuevo inhalador Genuair. Cuando la última dosis esté lista para inhalar, el botón naranja no recuperará su posición superior, sino que

FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL
DUAKLIR GENUAIR 240/11,8 POLVO PARA
INHALACIÓN

se quedará bloqueado en una posición intermedia. Cuando el botón está bloqueado, es posible inhalar la última dosis pero, después de hacerlo, el inhalador Genuair no se podrá volver a utilizar y el paciente tendrá que empezar a usar un nuevo inhalador Genuair.

El inhalador Genuair no precisa limpieza pero, en caso necesario, puede limpiar la superficie exterior de la boquilla con un pañuelo o una toalla de papel secos. Recuerde al paciente que NUNCA utilice agua para limpiar el inhalador Genuair ya que podría causar daños en el medicamento.

4.3. Contraindicaciones

Hipersensibilidad a los principios activos o a alguno de los excipientes incluidos en la sección 6.1.

4.4. Advertencias y Precauciones especiales de empleo

Asma: Duaklir Genuair no se debe utilizar para el tratamiento de asma; no se han realizado ensayos clínicos de Duaklir Genuair en pacientes con asma.

Broncoespasmo paradójico: No se ha observado broncoespasmo paradójico en los ensayos clínicos de Duaklir Genuair a la dosis recomendada. No obstante, se ha observado broncoespasmo paradójico con otros tratamientos inhalados. En caso de producirse, se debe interrumpir el tratamiento con Duaklir Genuair y considerar otros tratamientos.

No indicado para el uso en episodios agudos: Duaklir Genuair no está indicado para el tratamiento de episodios agudos de broncoespasmo.

Efectos cardiovasculares: Los pacientes con infarto de miocardio en los seis meses previos, angina inestable, arritmia de nuevo diagnóstico en los tres meses previos, intervalo QTc (método de Bazett) por encima de 470 ms u hospitalización en los 12 meses previos debido a insuficiencia cardíaca de las clases funcionales III y IV según la *New York Heart Association* fueron excluidos de los ensayos clínicos, por tanto, Duaklir Genuair se debe utilizar con precaución en este grupo de pacientes.

En algunos pacientes, los agonistas β 2-adrenérgicos pueden causar un aumento de la frecuencia de pulso y la tensión arterial, así como cambios en el electrocardiograma (ECG), como el aplanamiento de la onda T, la depresión del segmento ST y la prolongación del intervalo QTc. En caso de producirse tales efectos, es posible que sea necesario interrumpir el tratamiento.

Efectos sistémicos: Duaklir Genuair se debe utilizar con precaución en aquellos pacientes que presenten trastornos cardiovasculares graves y tirotoxicosis.

Es posible observar trastornos metabólicos de hiperglucemia e hipopotasemia con dosis elevadas de agonistas β 2-adrenérgicos. En ensayos clínicos de fase III, la frecuencia de aumentos considerables

FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL
DUAKLIR GENUAIR 240/11,8 POLVO PARA
INHALACIÓN

de la glucemia con Duaklir Genuair fue baja (0,1 %) y similar a la del placebo. La hipopotasemia normalmente es transitoria y no precisa suplemento de potasio. En pacientes con EPOC grave, la hipopotasemia se puede ver exacerbada por la hipoxia y el tratamiento concomitante (ver sección 4.5).

Debido a su actividad anticolinérgica, Duaklir Genuair se debe emplear con precaución en pacientes con hiperplasia prostática sintomática, retención urinaria o glaucoma de ángulo estrecho.

4.5. Interacciones con otros medicamentos y otras formas de interacción

Medicamentos para la EPOC: No se ha estudiado la administración concomitante de Duaklir Genuair y otro medicamento anticolinérgico y/o agonista β_2 -adrenérgico de acción prolongada y, por lo tanto, no se recomienda.

Aunque no se han realizado estudios formales de interacción farmacológica *in vivo*, Duaklir Genuair se ha utilizado de manera concomitante con otros medicamentos para la EPOC, incluidos broncodilatadores β_2 -adrenérgicos de acción breve, 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-gp) o con los fármacos metabolizados por las enzimas del citocromo P450 (CYP450) y esterasas. El formoterol, en concentraciones terapéuticas adecuadas, no inhibe las enzimas CYP450 (ver sección 5.2).

Tratamientos que disminuyen el potasio: El tratamiento concomitante con derivados de la metilxantina, corticoesteroides o diuréticos no ahorradores de potasio puede exacerbar el posible efecto hipopotasémico de los agonistas β_2 -adrenérgicos y, por lo tanto, es conveniente extremar la precaución en caso de uso concomitante de estos (ver sección 4.4).

Bloqueantes β -adrenérgicos: Los bloqueantes β -adrenérgicos pueden debilitar o antagonizar el efecto de los agonistas β_2 -adrenérgicos. En caso de ser necesario el uso de bloqueantes β -adrenérgicos (incluidos colirios), es preferible utilizar bloqueantes beta-adrenérgicos cardio-selectivos, si bien estos también se deben administrar con precaución.

Otras interacciones farmacodinámicas: Duaklir Genuair se debe administrar con precaución a pacientes en tratamiento con medicamentos conocidos por prolongar el intervalo QTc, como inhibidores de la monoaminoxidasa, antidepresivos tricíclicos, antihistamínicos o macrólidos. Estos medicamentos pueden potenciar la acción del formoterol, un componente de Duaklir Genuair,

FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL
DUAKLIR GENUAIR 240/11,8 POLVO PARA
INHALACIÓN

en el sistema cardiovascular. Los medicamentos conocidos por prolongar el intervalo QTc están asociados a un riesgo mayor de arritmias ventriculares.

4.6. Fertilidad, embarazo y lactancia

Embarazo: No existen datos disponibles sobre la utilización de Duaklir 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 y efectos adversos en estudios de reproducción con formoterol en niveles de exposición sistémica muy elevados (ver sección 5.3). Duaklir 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) y formoterol 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 Duaklir 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 y el formoterol (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

No se han realizado estudios acerca de los efectos sobre la capacidad para conducir y operar maquinarias. La aparición de visión borrosa o mareo puede afectar a la capacidad para conducir o utilizar máquinas.

4.8. Reacciones adversas

Resumen del perfil de seguridad: Las reacciones adversas asociadas con Duaklir Genuair fueron similares a las de sus componentes individuales. Debido a que Duaklir Genuair contiene aclidinio y formoterol, cabe esperar que el tipo y la gravedad de las reacciones adversas asociadas a Duaklir Genuair sean los mismos que los de cada uno de sus componentes.

Las reacciones adversas notificadas con mayor frecuencia con Duaklir Genuair fueron nasofaringitis

(7,9 %) y dolor de cabeza (6,8 %).

FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL
DUAKLIR GENUAIR 240/11,8 POLVO PARA
INHALACIÓN

Tabla resumen de las reacciones adversas: El programa de desarrollo clínico de Duaklir Genuair se circunscribió a pacientes con EPOC moderada o grave. El número total de pacientes tratados con Duaklir Genuair 340 microgramos/12 microgramos fue 1222. Las frecuencias asignadas a las reacciones adversas que se incluyen a continuación se basan en la tasa de incidencia cruda de reacciones adversas con Duaklir Genuair 340 microgramos/12 microgramos, obtenida del análisis conjunto de diversos ensayos clínicos de fase III aleatorizados y controlados con placebo de al menos seis 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).

Las reacciones adversas medicamentosas incluidas en la Tabla 1 se basan en la experiencia con Duaklir Genuair y con los componentes individuales.

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 ³ , infección del tracto urinario ¹ , sinusitis ² , absceso dental ¹ .
	<i>Trastornos psiquiátricos:</i>	Insomnio ² , ansiedad ² .
	<i>Trastornos del sistema nervioso:</i>	Dolor de cabeza ³ , mareos ³ , temblor ² .
	<i>Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos:</i>	Tos ³ .
	<i>Trastornos gastrointestinales:</i>	Diarrea ³ , náuseas ³ , sequedad de la boca ² .
	<i>Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conjuntivo:</i>	Mialgia ² , espasmos musculares ² .
	<i>Trastornos generales y alteraciones en el lugar de administración:</i>	Edema periférico ³ .
	<i>Exploraciones complementarias:</i>	Aumento de la creatina

FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL
DUAKLIR GENUAIR 240/11,8 POLVO PARA
INHALACIÓN

		fosfocinasa ¹ .
Poco Frecuente ≥0,1% a <1%	<i>Trastornos del metabolismo y de la nutrición:</i>	Hipopotasemia ³ , hiperglicemia ³ .
	<i>Trastornos psiquiátricos:</i>	Agitación ³ .
	<i>Trastornos del sistema nervioso:</i>	Disgeusia ³ .
	<i>Trastornos oculares:</i>	Visión borrosa ² .
	<i>Trastornos cardiacos:</i>	Taquicardia ² , intervalo QTc prolongado ² , palpitaciones ³ .
	<i>Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos:</i>	Disfonía ² , irritación de la garganta ³ .
	<i>Trastornos gastrointestinales:</i>	Estomatitis ³ .
	<i>Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo:</i>	Exantema ³ , prurito ³ .
	<i>Trastornos renales y urinarios:</i>	Retención urinaria ³ .
		<i>Exploraciones complementarias:</i>
Raros ≥0,01% a <0,1%	<i>Trastornos del sistema inmunitario:</i>	Hipersensibilidad ⁴ .
	<i>Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos:</i>	Broncoespasmo, incluyendo el broncoespasmo paradójico ⁴ .
	<i>Trastornos del sistema:</i>	Angioedema ⁴ , reacción anafilactoide ⁴ .
	<i>Trastornos cardiacos:</i>	Angina pectoris ⁴ .

¹ Reacciones adversas observadas con Duaklir Genuair pero no notificadas para los componentes individuales.

² Reacciones adversas observadas con Duaklir Genuair y notificadas para al menos uno de los componentes individuales.

³ Reacciones adversas notificadas para al menos uno de los componentes individuales, pero notificadas para Duaklir Genuair 340/12 microgramos con una incidencia inferior o comparable a la del placebo.

⁴ Reacciones adversas notificadas para al menos uno de los componentes individuales, pero no observadas con Duaklir Genuair 340/12 microgramos; categoría de frecuencia consistente con los

FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL
DUAKLIR GENUAIR 240/11,8 POLVO PARA
INHALACIÓN

componentes individuales.

4.9. Sobredosis

Los datos de sobredosis con Duaklir Genuair son limitados. Las dosis elevadas de Duaklir Genuair pueden provocar signos y síntomas anticolinérgicos y/o β_2 -adrenérgicos exagerados; los más frecuentes son visión borrosa, sequedad bucal, náuseas, espasmos musculares, temblores, cefalea, palpitaciones e hipertensión.

En caso de sobredosis, se debe interrumpir el tratamiento con Duaklir Genuair y se recomienda tratamiento de soporte y sintomático.

5. PROPIEDADES FARMACOLÓGICAS

5.1. Propiedades farmacodinámicas

Grupo farmacoterapéutico: fármacos para el tratamiento de enfermedades obstructivas de las vías respiratorias, adrenérgicos en combinación con anticolinérgicos, código ATC: R03AL05

Duaklir Genuair contiene dos broncodilatadores: aclidinio, que es un antagonista muscarínico de acción prolongada (también denominado anticolinérgico), y formoterol, que es un agonista β_2 -adrenérgico de acción prolongada. La combinación de estos principios activos con diferentes mecanismos de acción se traduce en una eficacia aditiva, en comparación con la lograda con cada uno de estos componentes por sí solos. Como consecuencia de la densidad diferencial de los receptores muscarínicos y los receptores β_2 -adrenérgicos en las vías respiratorias centrales y periféricas pulmonares, los antagonistas muscarínicos deberían ser más eficaces en la relajación de las vías respiratorias centrales y los agonistas β_2 -adrenérgicos en la relajación de las vías respiratorias periféricas; la relajación de las vías respiratorias centrales y periféricas con un tratamiento combinado puede contribuir a los efectos beneficiosos de éste en la función pulmonar.

Efectos farmacodinámicos: Los estudios de eficacia mostraron que Duaklir Genuair mejoraba de forma clínicamente significativa la función pulmonar (medida como el volumen espiratorio forzado en un segundo [FEV₁]) a lo largo de 12 horas tras la administración.

En comparación con el placebo, Duaklir Genuair demostró un inicio de la acción rápido, en los 5 minutos posteriores a la primera inhalación ($p < 0,0001$). El inicio de la acción de Duaklir Genuair era comparable al efecto de formoterol β_2 -agonista 12 microgramos de acción rápida. El efecto broncodilatador máximo (FEV₁ máximo) respecto al inicio fue evidente desde el primer día (304 mL) y se mantuvo durante el periodo de tratamiento de 6 meses (326 mL).

Electrofisiología cardíaca: No se observó que Duaklir Genuair tuviera efectos clínicamente

FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL
DUAKLIR GENUAIR 240/11,8 POLVO PARA
INHALACIÓN

relevantes en los parámetros electrocardiográficos (incluido el intervalo QT) en comparación con aclidinio, formoterol y placebo en el marco de diversos ensayos clínicos de fase III de 6 a 12 meses de duración en los que participaron aproximadamente 4000 pacientes con EPOC. Además, tampoco se observaron efectos clínicamente relevantes de Duaklir Genuair en el ritmo cardíaco, monitorizado con Holter durante 24 horas, en un subconjunto de 551 pacientes, 114 de los cuales recibieron Duaklir Genuair dos veces al día.

Eficacia clínica y seguridad: El programa de desarrollo clínico de fase III incluyó aproximadamente a 4000 pacientes con un diagnóstico clínico de EPOC y constó de dos estudios aleatorizados controlados con placebo y con tratamiento activo de seis meses de duración (ACLIFORM-COPD y AUGMENT), un ensayo clínico de extensión de 6 meses del estudio AUGMENT y un estudio adicional aleatorizado y controlado de 12 meses de duración. Durante estos estudios, se permitió que los pacientes prosiguieran con su tratamiento estable con corticoesteroides inhalados, corticoesteroides orales en dosis bajas, oxigenoterapia (siempre que fuera inferior a 15 h/día) o metilxantinas, así como utilizar salbutamol como medicamento de rescate.

La eficacia se evaluó mediante medidas de la función pulmonar, las variables sintomáticas, 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, Duaklir Genuair se asoció a una eficacia sostenida cuando se administraba a lo largo de un periodo de tratamiento de un año sin evidencias de taquifilaxia.

Efectos en la función pulmonar: Duaklir Genuair 340/12 microgramos dos veces al día proporcionó de forma constante una mejora clínicamente significativa de la función pulmonar (determinada mediante FEV₁, capacidad vital forzada y capacidad inspiratoria) en comparación con el placebo. En los estudios de fase III, se observaron efectos broncodilatadores clínicamente significativos en el plazo de los 5 minutos posteriores a la administración de la primera dosis y dichos efectos se mantuvieron durante todo el intervalo de dosificación. Este efecto se mantuvo en el tiempo en los estudios de fase III de seis meses y un año de duración.

Tanto el FEV₁ 1 hora después de la dosis como el FEV₁ mínimo (en comparación con aclidinio 400 microgramos y formoterol 12 microgramos, respectivamente) se definieron como criterios de valoración principales en los dos estudios de fase III pivotaes de 6 meses de duración, con el fin de demostrar el efecto broncodilatador del formoterol y el aclidinio en Duaklir Genuair, respectivamente.

En el estudio ACLIFORM-COPD, Duaklir Genuair mostró mejoras en el FEV₁ 1 hora después de la dosis de 299 mL y 125 mL (ambas p<0,0001) respecto al placebo y el aclidinio, respectivamente,

FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL
DUAKLIR GENUAIR 240/11,8 POLVO PARA
INHALACIÓN

y mejoras en el FEV1 mínimo de 143 ml y 85 ml (ambas $p < 0,0001$) respecto al placebo y el formoterol, respectivamente. En el estudio AUGMENT, Duaklir Genuair mostró mejoras en el FEV₁ 1 hora después de la dosis de 284 mL y 108 mL (ambas $p < 0,0001$) respecto al placebo y el aclidinio, respectivamente, y mejoras en el FEV₁ mínimo de 130 mL ($p < 0,0001$) y 45 mL ($p = 0,01$) respecto al placebo y el formoterol, respectivamente.

Alivio de los síntomas y mejora del estado de salud específico de la enfermedad:

Dificultad para respirar y otras variantes sintomáticas: Duaklir Genuair proporcionó mejoras clínicamente significativas en la disnea (evaluada mediante el Índice de Transición de la Disnea [ITD]) con una mejora de la puntuación focal del ITD a los 6 meses en comparación con el placebo de 1,29 unidades en el estudio ACLIFORM-COPD ($p < 0,0001$) y 1,44 unidades en el estudio AUGMENT ($p < 0,0001$). Los porcentajes de pacientes con mejoras clínicamente significativas en la puntuación focal del ITD (definidas como un aumento de al menos 1 unidad) fueron mayores con Duaklir Genuair que con el placebo en ACLIFORM-COPD (el 64,8 % en comparación con el 45,5 %; $p < 0,001$) y en AUGMENT (el 58,1 % en comparación con el 36,6 %; $p < 0,0001$).

El análisis conjunto de estos dos estudios mostró que Duaklir Genuair se asoció a mejoras de la puntuación focal del ITD estadísticamente significativas superiores a las de aclidinio (0,4 unidades, $p = 0,016$) o formoterol (0,5 unidades, $p = 0,009$). Asimismo, el porcentaje de pacientes tratados con Duaklir Genuair que respondió con una mejora clínicamente significativa de la puntuación focal del ITD fue superior al de aclidinio o formoterol (61,9 % frente a 55,7 % y 57,0 %, respectivamente; $p = 0,056$ y $p = 0,100$, respectivamente).

Duaklir Genuair mejoró los síntomas diarios de la EPOC, tales como “dificultad para respirar”, “síntomas torácicos”, “tos y esputo” (evaluados por la puntuación total de la E-RS) así como los síntomas generales nocturnos y matutinos y los síntomas que limitan la actividad matutina, en comparación con placebo, aclidinio y formoterol, pero las mejoras no siempre fueron estadísticamente significativas. Aclidinio/formoterol no redujo de manera estadísticamente significativa el número medio de despertares nocturnos debidos a la EPOC comparado con placebo o formoterol.

Calidad de vida relacionada con la salud: Duaklir Genuair proporcionó una mejora clínicamente significativa en el estado de salud específico de la enfermedad (evaluado mediante el *St. George's Respiratory Questionnaire*, [SGRQ]) en el estudio AUGMENT, con una mejora en la puntuación total de SGRQ en comparación con el placebo de -4,35 unidades ($p < 0,0001$). El porcentaje de

FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL
DUAKLIR GENUAIR 240/11,8 POLVO PARA
INHALACIÓN

pacientes en AUGMENT que lograron una mejora clínicamente significativa con respecto al inicio en la puntuación total de SGRQ (definida como una disminución de al menos 4 unidades) fue superior con Duaklir Genuair que con el placebo (el 58,2 % comparado con el 38,7 %, respectivamente; $p < 0,001$). En el estudio ACLIFORM-COPD, solo se observó una ligera disminución de la puntuación SGRQ total en comparación con el placebo, debido a una respuesta al placebo inesperadamente elevada ($p = 0,598$) y el porcentaje de pacientes que lograron mejoras clínicamente significativas con respecto al inicio fue del 55,3 % con Duaklir Genuair y del 53,2 % con el placebo ($p = 0,669$).

En el análisis conjunto de estos dos estudios Duaklir Genuair mostró mejoras de la puntuación SGRQ total superiores a las del formoterol (-1,7 unidades; $p = 0,018$) o el aclidinio (-0,79 unidades; $p = 0,273$).

Además, el porcentaje de pacientes tratados con Duaklir Genuair que respondió con una mejora clínicamente significativa de la puntuación SGRQ total fue superior al del aclidinio y el formoterol (56,6 % frente a 53,9 % y 52,2 %, respectivamente; $p = 0,603$ y $p = 0,270$, respectivamente).

Reducción de la exacerbación de la EPOC: El análisis de eficacia conjunto de los dos ensayos clínicos de fase III de 6 meses de duración demostró una reducción estadísticamente significativa (del 29 %) en la tasa de exacerbaciones de moderadas a graves (que precisaron tratamiento con antibióticos o corticoesteroides o que requirieron hospitalización) con Duaklir Genuair en comparación con placebo (tasa por paciente por año: 0,29 frente a 0,42, respectivamente; $p = 0,036$).

Además, Duaklir Genuair prolongó de forma estadísticamente significativa el tiempo hasta la primera exacerbación moderada o grave en comparación con el placebo (hazard ratio = 0,70; $p = 0,027$).

Uso de medicación de rescate: Duaklir Genuair redujo el uso de medicación de rescate a lo largo de 6 meses en comparación con placebo (en 0,9 inhalaciones/día [$p < 0,0001$]), aclidinio (en 0,4 inhalaciones/día [$p < 0,001$]) y formoterol (en 0,2 inhalaciones/día [$p = 0,062$]).

5.2. Propiedades farmacocinéticas

Cuando aclidinio y formoterol se administraron en combinación por vía inhalatoria, las propiedades farmacocinéticas de cada uno de los componentes no mostraron diferencias relevantes con respecto a las propiedades observadas cuando los medicamentos se administran por separado.

Absorción: Después de la inhalación de una dosis única de Duaklir Genuair 340/12 microgramos, aclidinio y formoterol se absorbieron rápidamente en el plasma, alcanzando la concentración

FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL
DUAKLIR GENUAIR 240/11,8 POLVO PARA
INHALACIÓN

plasmática máxima 5 minutos después de la inhalación en sujetos sanos y en el plazo de los 24 minutos posteriores a la inhalación en pacientes con EPOC. Las concentraciones plasmáticas máximas en estado estacionario de aclidinio y formoterol observadas en pacientes con EPOC tratados con Duaklir Genuair dos veces al día durante 5 días se alcanzaron en los 5 minutos posteriores a la inhalación y fueron de 128 pg/mL y 17 pg/mL, respectivamente.

Distribución: La deposición pulmonar total de aclidinio inhalado mediante el inhalador Genuair fue aproximadamente del 30 % de media de la dosis medida. La unión a proteínas plasmáticas de aclidinio determinada *in vitro* muy probablemente corresponde a la unión a proteínas de los metabolitos debida a la rápida hidrólisis de aclidinio en el plasma; la unión a proteínas plasmáticas fue del 87 % para el metabolito de ácido carboxílico y del 15 % para el metabolito de alcohol. La principal proteína plasmática que se une a aclidinio es la albúmina.

La unión a las proteínas plasmáticas de formoterol es del 61 % al 64 % (34 % principalmente a albúmina). No se produce la saturación de los sitios de unión en el intervalo de concentraciones alcanzado con dosis terapéuticas.

Biotransformación: Aclidinio se hidroliza rápida y ampliamente en sus derivados de alcohol y ácido carboxílico, farmacológicamente inactivos. 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 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 baja biodisponibilidad absoluta de aclidinio inhalado (<5 %) se debe al hecho de que aclidinio experimenta una amplia hidrólisis sistémica y presistémica cuando se deposita en el pulmón o se traga.

La biotransformación a través de las enzimas CYP450 desempeña un papel menor en la eliminación metabólica total de aclidinio. Los estudios *in vitro* han puesto de manifiesto que aclidinio en dosis terapéuticas o sus metabolitos no inhiben ni inducen las enzimas del citocromo P450 (CYP450), ni tampoco inhiben las esterasas (carboxilesterasa, acetilcolinesterasa y butirilcolinesterasa). Éstos estudios han mostrado también que ni aclidinio ni sus metabolitos son sustratos o inhibidores de la glicoproteína P.

Formoterol se elimina principalmente por vía metabólica. La glucuronidación directa es la vía principal y la O-desmetilación seguida de la conjugación de glucurónidos constituye una vía metabólica adicional. Las isoenzimas CYP2D6, CYP2C19, CYP2C9 y CYP2A6 del citocromo P450 participan en la O-desmetilación de formoterol. Formoterol no inhibe las enzimas CYP450 en concentraciones terapéuticas relevantes.

FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL
DUAKLIR GENUAIR 240/11,8 POLVO PARA
INHALACIÓN

Eliminación: Después de la inhalación de Duaklir Genuair 340/12 microgramos, aclidinio y formoterol presentaron una vida media de eliminación terminal de aproximadamente 5 h y 8 h, respectivamente.

Después de la administración intravenosa de aclidinio 400 microgramos radiomarcado a sujetos sanos, aproximadamente el 1 % de la dosis se excretó en forma de bromuro de aclidinio inalterado en la orina. Hasta un 65 % de la dosis se eliminó en forma de metabolitos en la orina y hasta un 33 % en forma de metabolitos en las heces.

Después de la inhalación de aclidinio 200 microgramos y 400 microgramos por parte de sujetos sanos o pacientes con EPOC, la excreción urinaria de aclidinio inalterado fue muy baja, alrededor del 0,1 % de la dosis administrada, lo que indica que el aclaramiento renal desempeña un papel menor en la eliminación total del aclidinio del plasma.

La mayor parte de la dosis de formoterol se transforma por metabolismo hepático, seguido por la eliminación renal. Después de la inhalación, entre un 6 y un 9 % de la dosis de formoterol administrada se excreta inalterada en la orina o en forma de conjugados directos de formoterol.

Poblaciones especiales:

Pacientes de edad avanzada: No se han realizado estudios farmacocinéticos de la combinación aclidinio/formoterol en sujetos de edad avanzada. No obstante, debido a que no es preciso ajustar la dosis de los medicamentos aclidinio y formoterol en las poblaciones de pacientes de edad avanzada, tampoco se justifica hacerlo en el caso de la combinación aclidinio/formoterol en pacientes de edad avanzada.

Pacientes con insuficiencia renal y hepática: No se dispone de datos relativos al uso específico de la combinación aclidinio/formoterol en pacientes con insuficiencia renal o hepática. No obstante, debido a que no es preciso ajustar la dosis de los medicamentos aclidinio y formoterol en los pacientes con insuficiencia renal o hepática, tampoco se justifica hacerlo en el caso de la combinación aclidinio/formoterol.

5.3. Datos preclínicos sobre seguridad

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

Únicamente se observaron efectos de aclidinio en los estudios no clínicos en exposiciones consideradas superiores a la exposición máxima humana en lo que respecta a la toxicidad

FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL
DUAKLI R GENUAIR 240/11,8 POLVO PARA
INHALACIÓN

reproductiva (efectos fetotóxicos) y la fertilidad (ligeros descensos en la tasa de concepción, el número de cuerpos lúteos y las pérdidas pre y postimplantación), lo que indica poca relevancia para su uso clínico.

Formoterol mostró una reducción de la fertilidad (pérdidas de implantación) en ratas, así como de la tasa de supervivencia postnatal temprana y del peso al nacer con una exposición sistémica elevada a formoterol. También se ha observado un ligero aumento de la incidencia de liomiomas uterinos en ratas y ratones; un efecto que se considera un efecto de esta clase de fármacos en roedores tras la exposición de larga duración a dosis elevadas de agonistas de los receptores β_2 -adrenérgicos.

Los estudios no clínicos que analizaban los efectos de la combinación aclidinio/formoterol en los parámetros cardiovasculares mostraron valores elevados de la frecuencia cardíaca y arritmias con exposiciones muy por encima de la indicación de exposición máxima humana, lo que indica poca relevancia para su uso clínico. Estos efectos son respuestas farmacológicas exageradas conocidas observadas con agonistas β_2 -adrenérgicos.

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 60 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.

FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL
DUAKLIR GENUAIR 240/11,8 POLVO PARA
INHALACIÓN

6.5. Naturaleza y contenido del envase

El inhalador Genuair es un dispositivo multicomponente compuesto de plástico (policarbonato, acrilonitrilo-butadieno-estireno, polioximetileno, poliéster-butileno-tereftalato, polipropileno y poliestireno) y acero inoxidable. Es de color blanco con un indicador de dosis integrado y un botón de dosificación de color naranja. La boquilla está cubierta por una tapa protectora desmontable de color naranja. El inhalador se proporciona cerrado en una bolsa protectora de aluminio laminado, que contiene una bolsita de material desecante, 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.