



República Argentina - Poder Ejecutivo Nacional
2017 - Año de las Energías Renovables

Disposición

Número: DI-2017-12785-APN-ANMAT#MS

CIUDAD DE BUENOS AIRES
Martes 19 de Diciembre de 2017

Referencia: 1-0047-0000-009112-17-1

VISTO el Expediente N° 1-0047-0000-009112-17-1 del Registro de la Administración Nacional de Medicamentos, Alimentos y Tecnología Médica; y

CONSIDERANDO:

Que por las presentes actuaciones la firma ASTRAZENECA S.A., solicita la aprobación de nuevos proyectos de prospectos e información para el paciente para la Especialidad Medicinal denominada DUAKLIR GENUAIR / ACLIDINIO – FUMARATO DE FORMOTEROL DIHIDRATADO, Forma farmacéutica y concentración: POLVO PARA INHALAR, ACLIDINIO 340 mcg (COMO ACLIDINIO BROMURO) – FUMARATO DE FORMOTEROL DIHIDRATADO 12 mcg; aprobada por Certificado N° 57.852

Que los proyectos presentados se encuadran dentro de los alcances de las normativas vigentes, Ley de Medicamentos 16.463, Decreto 150/92 y la Disposición N°: 5904/96 y Circular N° 4/13.

Que por Disposición A.N.M.A.T. N° 680/13 se adoptó el SISTEMA DE GESTION ELECTRONICA CON FIRMA DIGITAL para el trámite de SOLICITUD DE INSCRIPCION EN EL REGISTRO DE ESPECIALIDADES MEDICINALES (REM) encuadrada en el Artículo 3° del Decreto N° 150/92 (t.o. 1993) para ingredientes activos (IFA'S) de origen sintético y semisintético, otorgándose certificados firmados digitalmente.

Que la Dirección de Evaluación y Registro de Medicamentos ha tomado la intervención de su competencia.

Que se actúa en virtud de las facultades conferidas por el Decreto N° 1490/92 y Decreto N° 101 de fecha 16 de Diciembre de 2015.

Por ello:

EL ADMINISTRADOR NACIONAL DE LA ADMINISTRACIÓN NACIONAL DE

MEDICAMENTOS, ALIMENTOS Y TECNOLOGÍA MÉDICA

DISPONE:

ARTICULO 1º. – Autorízase a la firma ASTRAZENECA S.A., propietaria de la Especialidad Medicinal denominada DUAKLIR GENUAIR / ACLIDINIO – FUMARATO DE FORMOTEROL DIHIDRATADO, Forma farmacéutica y concentración: POLVO PARA INHALAR, ACLIDINIO 340 mcg (COMO ACLIDINIO BROMURO) – FUMARATO DE FORMOTEROL DIHIDRATADO 12 mcg; el nuevo proyecto de prospecto obrante en el documento IF-2017-26182160-APN-DERM#ANMAT; e información para el paciente obrante en el documento IF-2017-26182391-APN-DERM#ANMAT.

ARTICULO 2º. – Extiéndase por la Dirección de Gestión de Información Técnica, el Certificado actualizado N° 57.852, consignando lo autorizado por el artículo precedente, cancelándose la versión anterior.

ARTICULO 3º. - Regístrese; por el Departamento de Mesa de Entradas notifíquese al interesado, haciéndole entrega de la presente Disposición y prospectos e información para el paciente. Gírese a la Dirección de Gestión de Información Técnica a sus efectos. Cumplido, archívese.

EXPEDIENTE N° 1-0047-0000-009112-17-1

Digitally signed by LEDE Roberto Luis
Date: 2017.12.19 09:35:13 ART
Location: Ciudad Autónoma de Buenos Aires

Roberto Luis Ledec
SubAdministrador
Administración Nacional de Medicamentos, Alimentos y Tecnología
Médica

Digitally signed by GESTION DOCUMENTAL ELECTRONICA -
GDE
DN: cn=GESTION DOCUMENTAL ELECTRONICA - GDE, c=AR,
o=MINISTERIO DE MODERNIZACION, ou=SECRETARIA DE
MODERNIZACION ADMINISTRATIVA, serialNumber=CUIT
30715117564
Date: 2017.12.19 09:35:17 -0300



PROYECTO DE PROSPECTO

(Prospecto para prescribir)

Duaklir® Genuair®
Aclidinio 340 mcg / Fumarato de Formoterol Dihidratado 12 mcg
Polvo para inhalar

Venta bajo receta

Industria Española

COMPOSICIÓN:

Cada dosis liberada (la dosis que sale por la boquilla) contiene: 396 mcg de Bromuro de Aclidinio (equivalente a 340 mcg de Aclidinio) y 11,8 mcg de Fumarato de formoterol dihidratado. Esto corresponde a una dosis medida de 400 mcg de bromuro de aclidinio (equivalente a 343 mcg de aclidinio) y una dosis medida de 12 mcg de Fumarato de formoterol dihidratado. Excipientes: Lactosa monohidrato.

ACCIÓN TERAPÉUTICA:

Código ATC: R03AL05

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

INDICACIONES TERAPÉUTICAS

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

CARACTERÍSTICAS FARMACOLÓGICAS

Propiedades farmacodinámicas:

Mecanismo de acción

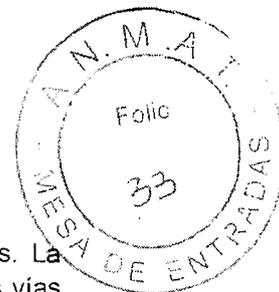
Duaklir® Genuair® contiene dos broncodilatadores: aclidinio, que es un antagonista muscarínico de acción prolongada (también denominado anticolinérgico), y formoterol, que es un agonista β_2 -adrenérgico de acción prolongada. La combinación de estos principios activos con diferentes mecanismos de acción 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. A continuación se proporciona información adicional sobre estos dos principios activos.

Aclidinio es un antagonista selectivo competitivo de los receptores muscarínicos, con un tiempo de permanencia más prolongado en los receptores M_3 que en los receptores M_2 . Los receptores M_3 median en la contracción del músculo liso de las vías respiratorias. Bromuro de aclidinio inhalado actúa localmente en los pulmones para antagonizar los receptores M_3 en el músculo liso de las vías respiratorias e inducir la broncodilatación. Asimismo, aclidinio ha mostrado que es beneficioso para los pacientes con EPOC en términos de reducción de los síntomas, mejoría del estado de salud específico de la enfermedad, reducción de las tasas de exacerbación y mejoras en la tolerancia al ejercicio. Debido a que el bromuro de aclidinio se hidroliza con rapidez en el plasma, el grado de reacciones adversas anticolinérgicas sistémicas es bajo.

Página 1 de 15
IF-2017-26182160-APN-DE#ANMAT

FARM. LUIGI ANTONI
Director Técnico - Apoderado
AstraZeneca S.A.
M.N. 15611 - M.P. 20180

página 1 de 15



Formoterol es un potente agonista selectivo de los receptores β_2 -adrenérgicos. La broncodilatación se induce mediante la relajación directa del músculo liso de las vías respiratorias como consecuencia del aumento de AMP cíclico resultado de la activación de la enzima adenilato ciclasa. Además de mejorar la función pulmonar, también formoterol ha mostrado mejorar los síntomas y la calidad de vida de los pacientes con EPOC.

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 1 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 del agonista- β_2 de acción rápida formoterol 12 microgramos. 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 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.

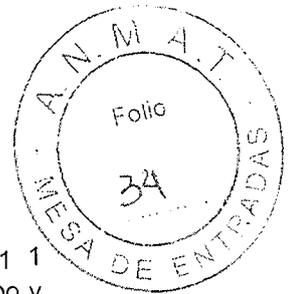
Efectos en la función pulmonar

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.

En los dos estudios de fase III pivotaes de 6 meses de duración, que compararon el efecto broncodilatador de aclidinio 400 microgramos y formoterol 12 microgramos versus aclidinio más formoterol en **Duaklir® Genuair®** definieron como principales criterios de valoración para dicho efecto al VEF₁ 1 hora posterior a la dosis y al VEF₁ matinal predosis respectivamente.

Página 2 de 15
IF-2017-26182160-APN-DERM#ANMAT

FARM. JULIÁN FLORI
Director Técnico - Apoderado
AstraZeneca S.A.
C.N. 15611 - M.P. 20180



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, 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 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

IF-2017-26182160/AN-~~DERM~~#ANMAT

FARM. GIOVANNI FIORI
Director Técnico - Apoderado
página 3 de 15
Zeneca S.A.
M.N. 15611 - M.P. 20180



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 [$p=0,062$]).

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 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). Los estudios *in vitro* han mostrado 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 glucuronidos 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.

Eliminación

Después de la inhalación de **Duaklir® Genuair®** 340/12 microgramos, acilidinio y formoterol presentaron una semivida de eliminación terminal de aproximadamente 5 h y 8 h, respectivamente.

Después de la administración intravenosa de acilidinio 400 microgramos radiomarcado a sujetos sanos, aproximadamente el 1 % de la dosis se excretó en forma de bromuro de acilidinio 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 acilidinio 200 microgramos y 400 microgramos por parte de sujetos sanos o pacientes con EPOC, la excreción urinaria de acilidinio 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 acilidinio 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 acilidinio/formoterol en sujetos de edad avanzada. No obstante, debido a que no es preciso ajustar la dosis de los medicamentos acilidinio y formoterol en las poblaciones de pacientes de edad avanzada, tampoco se justifica hacerlo en el caso de la combinación acilidinio/formoterol en esta población de pacientes.

Pacientes con insuficiencia renal y hepática

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

Datos preclínicos sobre seguridad

Los datos de los estudios no clínicos no muestran que acilidinio 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 acilidinio en los estudios preclínicos en exposiciones consideradas superiores a la exposición máxima humana en lo que respecta a la toxicidad 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 leiomiomas 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 acilidinio/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.

POSOLOGÍA Y MODO DE ADMINISTRACIÓN

Posología

La dosis recomendada es una inhalación de **Duaklir® Genuair®** 340 microgramos/12 microgramos dos veces al día.

Si se 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 se administre una dosis doble para compensar las dosis olvidadas.

Edad avanzada

No es necesario ajuste de dosis en los pacientes de edad avanzada (ver *Propiedades farmacocinéticas*).

Insuficiencia renal

No es necesario ajuste de dosis en los pacientes con insuficiencia renal (ver *Propiedades farmacocinéticas*).

Insuficiencia hepática

No es necesario ajuste de dosis en los pacientes con insuficiencia hepática (ver *Propiedades farmacocinéticas*).

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.

Modo de administración

Vía de administración: inhalatoria.

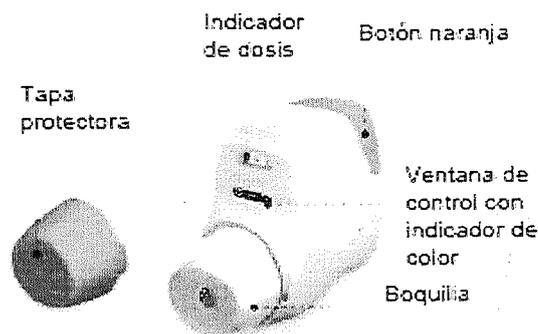
Los pacientes deben recibir instrucciones sobre la forma correcta de administrar el producto. Para conocer las instrucciones detalladas, ver el prospecto de Información para el paciente. Es preciso indicar a los pacientes que deben leerlas detenidamente.

Instrucciones de uso:

Esta sección contiene información sobre cómo usar el inhalador **Genuair®**. Si tiene alguna duda acerca de cómo usar el inhalador, consulte a su médico.

Antes de usar el inhalador Genuair®, por favor lea todas las instrucciones.

Familiarizarse con Duaklir® Genuair®: extraiga el inhalador **Genuair®** de la bolsa y familiarícese con sus componentes.



Cómo usar Duaklir® 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 naranja 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.

Cómo empezar

- Antes del primer uso, abra la bolsa cerrada por la hendidura y extraiga el inhalador **Genuair**[®]. Deseche la bolsa y la bolsita con material desecante.
- Cuando se vaya a administrar su dosis de medicamento, retire la tapa protectora **presionando ligeramente las flechas** que aparecen a cada lado y tirando hacia fuera (ver imagen 1).

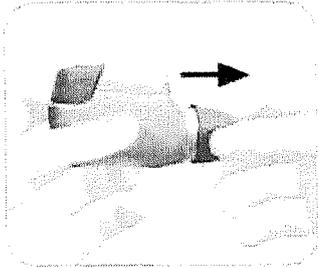


IMAGEN 1

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

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

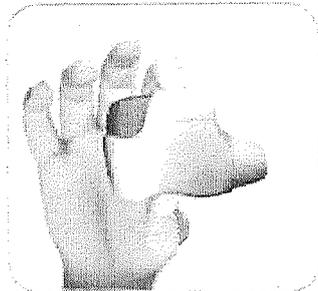


IMAGEN 2

PASO 1: PULSE el botón naranja hasta el fondo y luego **SUÉLTELO** (ver imágenes 3 y 4).

NO SIGA PULSANDO EL BOTÓN NARANJA.

PULSE el botón naranja hasta el fondo

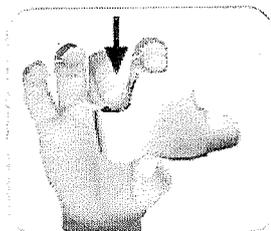


IMAGEN 3

SUELTE el botón naranja

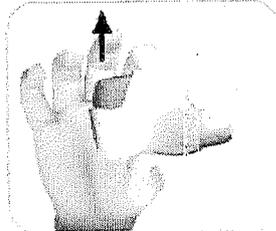


IMAGEN 4

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.

Listo para usar

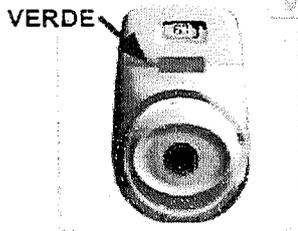


IMAGEN 5

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

- 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.

ATENCIÓN: NO MANTENGA PULSADO EL BOTÓN NARANJA MIENTRAS INHALA.

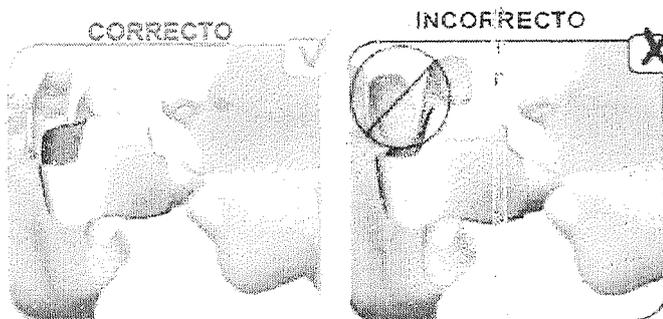


IMAGEN 6

- Mientras inspira, oirá 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 durante el tiempo que le resulte cómodo y luego expulse el aire lentamente por la nariz.

Nota: algunos pacientes pueden experimentar un sabor levemente dulce o ligeramente amargo, dependiendo del paciente, al inhalar el medicamento. No se administre una dosis adicional si no nota ningún sabor después de la inhalación.

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.
Inhalación correcta

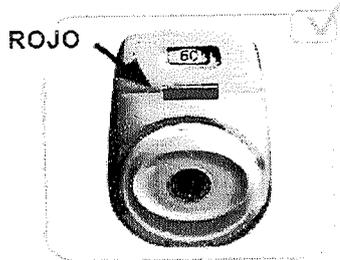


IMAGEN 7

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

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

Asegúrese de **SOLTAR** el botón naranja e inhale **CONFUERZA** y profundamente a través de la boquilla.

Nota: si no es capaz 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).

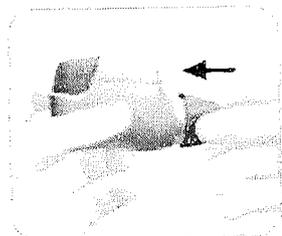


IMAGEN 8

¿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 y 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 a intervalos de 10: 60, 50, 40, 30, 20, 10 y 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 el centro 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 naranja no recuperará su posición superior, sino que se quedará bloqueado en una posición intermedia (ver imagen B). Aun cuando el botón naranja esté bloqueado, puede seguir inhalando la última dosis. Después de eso, el inhalador **Genuair**® no se puede volver a utilizar y debe empezar a usar un nuevo inhalador **Genuair**®.

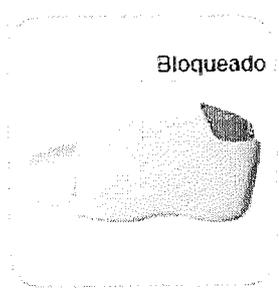


IMAGEN B

CONTRAINDICACIONES

Hipersensibilidad a los principios activos o a la lactosa monohidrato.

ADVERTENCIAS Y PRECAUCIONES

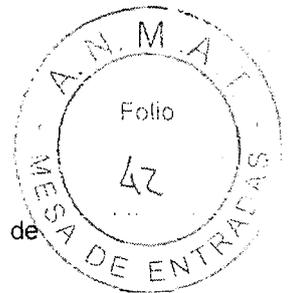
Asma

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. Los agonistas β_2 -adrenérgicos de acción prolongada se deben usar con precaución en pacientes con antecedentes o prolongación conocida del intervalo QTc o que hayan sido tratados con medicamentos que afecten al intervalo QTc (ver *Interacción con otros medicamentos y otras formas de interacción*).

Efectos sistémicos

Duaklir® Genuair® se debe utilizar con precaución en aquellos pacientes que presenten trastornos cardiovasculares graves, trastornos convulsivos, tirotoxicosis y feocromocitoma.

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 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 *Interacción con otros medicamentos y otras formas de interacción*). La hipopotasemia aumenta la susceptibilidad a experimentar arritmias cardíacas.

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 (aunque el contacto directo del producto con los ojos es muy improbable). La sequedad de boca, que se ha observado con el tratamiento anticolinérgico, se puede asociar a largo plazo con caries dentales.

Excipientes

Los pacientes con intolerancia hereditaria a la galactosa, insuficiencia de lactasa de Lapp o problemas de absorción de glucosa o galactosa no deben tomar este medicamento.

INTERACCIONES CON OTROS MEDICAMENTOS Y OTRAS FORMAS DE INTERACCIÓN

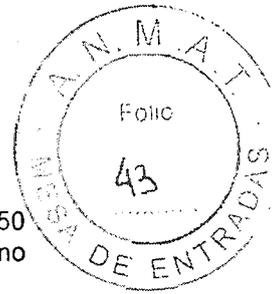
Medicamentos para la EPOC

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 vitro* indican que, a dosis terapéuticas, no se prevé que el acilidinio 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 *Propiedades farmacocinéticas*).

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 *Advertencias y precauciones*).

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

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 *Datos preclínicos sobre seguridad*).

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

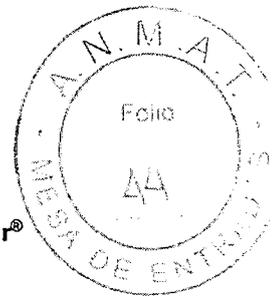
Los estudios realizados en ratas han revelado una leve reducción de la fertilidad solo con niveles de dosis muy superiores a la dosis máxima de exposición para humanos al aclidinio y el formoterol (ver *Datos preclínicos sobre seguridad*). No obstante, se considera poco probable que **Duaklir® Genuair®** administrado a la dosis recomendada afecte a la fertilidad de los humanos.

Efectos en la capacidad para conducir o utilizar máquinas:

La influencia de **Duaklir® Genuair®** sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas es nula o insignificante. La aparición de visión borrosa o mareo puede afectar a la capacidad para conducir o utilizar máquinas.

Incompatibilidades: No aplica.

REACCIONES ADVERSAS



La presentación del perfil de seguridad está basada en la experiencia con **Duaklir® Genuair®** y de sus componentes individuales.

Resumen del perfil de seguridad:

La experiencia de seguridad de **Duaklir® Genuair®** comprende la exposición a la dosis terapéutica recomendada durante un período máximo de 12 meses.

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.

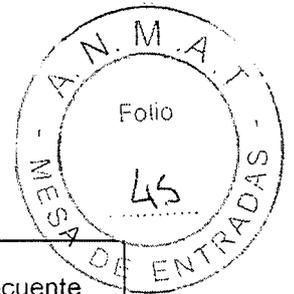
Las reacciones adversas notificadas con mayor frecuencia con **Duaklir® Genuair®** fueron nasofaringitis (7,9 %) y cefalea (6,8 %).

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 desconocida (no puede estimarse a partir de los datos disponibles).

Sistema de clasificación de órganos	Reacción adversa	Frecuencia
Infecciones e infestaciones	Nasofaringitis ³	Frecuente
	Infección de las vías urinarias ¹	
	Sinusitis ²	
	Absceso dental ¹	
Trastornos del sistema inmunológico	Hipersensibilidad ²	Rara
	Angioedema ¹	Desconocida
	Reacción anafiláctica ²	
Trastornos del metabolismo y de la nutrición	Hipopotasemia ³	Poco frecuente
	Hiper glucemia ³	Poco frecuente
Trastornos psiquiátricos	Insomnio ²	Frecuente
	Ansiedad ²	
	Agitación ³	Poco frecuente
Trastornos del sistema nervioso	Cefalea ³	Frecuente
	Mareo ³	
	Temblor ²	Poco frecuente
	Disgeusia ³	
Trastornos oculares	Visión borrosa ²	Poco frecuente
Trastornos cardíacos	Taquicardia ²	Poco frecuente
	QTc prolongado en el ECG ²	
	Palpitaciones ³	
	Angina de pecho ³	
Trastornos respiratorios,	Tos ³	Frecuente



torácicos y mediastínicos	Disfonía ²	Poco frecuente
	Irritación de garganta ³	Poco frecuente
	Broncoespasmo, incluido paradójico ⁴	Rara
Trastornos gastrointestinales	Diarrea ²	Frecuente
	Náuseas ³	
	Secuedad bucal ²	
	Estomatitis ³	Poco frecuente
Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo	Exantema ³	Poco frecuente
	Prurito ³	
Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conjuntivo	Mialgia ²	Frecuente
	Espasmos musculares ²	
Trastornos renales y urinarios	Retención urinaria ³	Poco frecuente
Trastornos generales y alteraciones en el lugar de la administración	Edema periférico ³	Frecuente
Exploraciones complementarias	Elevación de creatina fosfocinasa (CPK) en sangre ¹	Frecuente
	Tensión arterial elevada ³	Poco frecuente

¹Reacciones adversas observadas con Duaklir® Genuair® pero no notificadas en la SmPC de los componentes individuales

²Reacciones adversas observadas con Duaklir® Genuair® y notificadas en la SmPC de al menos uno de los componentes individuales

³Reacciones adversas notificadas en la SmPC de 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.

⁴Reacciones adversas notificadas en la SmPC de al menos uno de los componentes individuales, pero no observadas con Duaklir® Genuair® 340/12 microgramos; la categoría de frecuencia corresponde a la indicada en la sección 4.8 del SmPC del componente correspondiente.

SmPC: Summary of Product Characteristics.

Notificación de sospechas de reacciones adversas

Es importante notificar sospechas de reacciones adversas al medicamento tras su autorización. Ello permite una supervisión continuada de la relación beneficio/riesgo del medicamento. Se invita a los profesionales sanitarios a notificar las sospechas de reacciones adversas.

SOBREDOSIS

Los datos de sobredosis con Duaklir® Genuair® son limitados. Las dosis elevadas de Duaklir® Genuair® pueden provocar signos y síntomas anticolinérgicos y/o β₂-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.

Ante la eventualidad de una sobredosificación concorra al Hospital más cercano o comuníquese con los Centros de Toxicología.

Hospital de Niños "Dr. Ricardo Gutiérrez": (011) 4962-6666/2247

Hospital Nacional "Profesor Dr. Alejandro Posadas": (011) 4654-6648/4658-7777.



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.

PRESENTACIONES:

Duaklir[®] **Genuair**[®] se presenta en envases conteniendo 1 inhalador con 60 dosis.

PRECAUCIONES ESPECIALES DE CONSERVACIÓN

- Conservar a temperatura ambiente, entre 15 y 30 °C.
- Mantener el inhalador **Genuair**[®] protegido dentro de la bolsa cerrada hasta que se inicie el tratamiento.
- Usar dentro de los 60 días posteriores a la apertura de la bolsa.

MANTENER ESTE Y TODOS LOS MEDICAMENTOS FUERA DEL ALCANCE DE LOS NIÑOS

Pais de procedencia: España

Elaborado y acondicionado en: Industrias Farmacéuticas Almirall, S.A. Ctra. Nacional II, Km 593, 08740 Sant Andreu de la Barca, Barcelona, España.

Importado y distribuido en Argentina por: **AstraZeneca S.A.**, Argerich 536, B1706EQL, Haedo, Buenos Aires. Tel.: 0800-333-1244. Especialidad medicinal autorizada por el Ministerio de Salud. Certificado N° 57.852. Director Técnico: Julián Fiori - Farmacéutico.

Duaklir[®] es marca registrada de Almirall S.A. y licenciada para AstraZeneca.
Genuair[®] es marca registrada del grupo de compañías AstraZeneca.

Fecha de última revisión:
Disposición ANMAT N°



República Argentina Poder Ejecutivo Nacional
2017 - Año de las Energías Renovables

Hoja Adicional de Firmas
Anexo

Número: IF-2017-26182160-APN-DERM#ANMAT

CIUDAD DE BUENOS AIRES
Martes 31 de Octubre de 2017

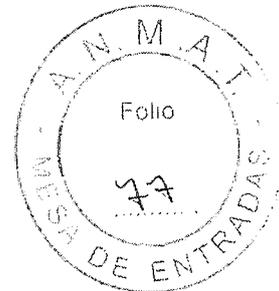
Referencia: prospectos 9112-17-1 certif 57.852

El documento fue importado por el sistema GED con un total de 15 pagina/s.

Digitally signed by GESTION DOCUMENTAL ELECTRONICA - GDE
DN: cn=GESTION DOCUMENTAL ELECTRONICA - GDE, o=AR, o=MINISTERIO DE MODERNIZACION ADMINISTRATIVA, serialNumber=CUIT 30715117564
Date: 2017.10.31 12:26:07 -0300

Maria Regina De La Sota
Técnico Profesional
Dirección de Evaluación y Registro de Medicamentos
Administración Nacional de Medicamentos, Alimentos y Tecnología
Médica

Digitally signed by GESTION DOCUMENTAL ELECTRONICA - GDE
DN: cn=GESTION DOCUMENTAL ELECTRONICA - GDE, o=AR, o=MINISTERIO DE MODERNIZACION ADMINISTRATIVA, serialNumber=CUIT 30715117564
Date: 2017.10.31 12:26:08 -0300



PROYECTO DE PROSPECTO

(Información para el paciente)

Duaklir® Genuair®
Acilidinio 340 mcg / Fumarato de Formoterol Dihidratado 12 mcg
Polvo para inhalar
Via inhalatoria

Venta bajo receta

Industria Española

Lea todo el prospecto detenidamente antes de empezar a tomar el medicamento.

- Conserve este prospecto, ya que puede tener que volver a leerlo.
- Si tiene alguna duda, consulte a su médico.
- Este medicamento se le ha recetado a usted. No se lo de a otras personas. Puede perjudicarles, incluso si presentan los mismos síntomas que los suyos.
- Si considera que alguno de los efectos adversos se torna grave o si experimenta algún efecto adverso no mencionado en este prospecto, informe a su médico.

Contenido del prospecto:

1. Qué es **Duaklir® Genuair®** y para qué se utiliza
2. Qué necesita saber antes de utilizar **Duaklir® Genuair®**
3. Cómo utilizar **Duaklir® Genuair®**
4. Posibles efectos adversos
5. Cómo conservar **Duaklir® Genuair®**
6. Contenido del envase e información adicional
7. Inhalador **Genuair®**: instrucciones de uso

1. Qué es Duaklir® Genuair® y para qué se utiliza

Qué es Duaklir® Genuair®

Este medicamento contiene dos principios activos denominados acilidinio y fumarato de formoterol dihidratado. Ambos pertenecen a un grupo de medicamentos denominados broncodilatadores. Lo que hacen los broncodilatadores es relajar el músculo de sus vías respiratorias, lo que permite abrir más las vías respiratorias y le ayudará a respirar con más facilidad. El inhalador **Genuair®** administra los principios activos directamente en los pulmones cuando usted inspira.

Para qué se utiliza Duaklir® Genuair®

Duaklir® Genuair® se utiliza en pacientes adultos que tienen dificultad para respirar debido a una enfermedad pulmonar denominada enfermedad pulmonar obstructiva crónica (EPOC), en la que las vías respiratorias y los alvéolos en los pulmones resultan dañados o se bloquean. Al abrir las vías respiratorias, el medicamento ayuda a aliviar síntomas como la dificultad para respirar. El uso regular de **Duaklir® Genuair®** le ayudará a minimizar los efectos de la EPOC en su vida diaria.

No use Duaklir® Genuair®:

- si es alérgico al acilidinio, al fumarato de formoterol dihidratado o a la lactosa monohidrato (ver en sección 2: **Duaklir® Genuair®** contiene lactosa).

Advertencias y precauciones

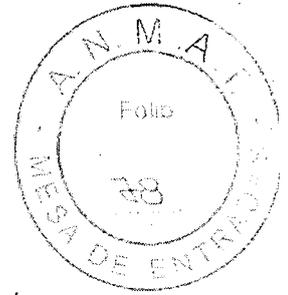
Consulte a su médico antes de empezar a usar **Duaklir® Genuair®** si presenta alguno de los síntomas/enfermedades siguientes:

- Si tiene asma. Este medicamento no se debe utilizar para el tratamiento del asma.
- Si tiene problemas cardíacos.

IF-2017-26182391-APN-DERM#ANMAT

FARM. JULIAN FIORI
Director Técnico Apoderado
AstraZeneca S.A.
M.N. 14641 - M.P. 20180

Página 1 de 11



- Si tiene epilepsia.
- Si tiene trastornos de tiroides (tirotoxicosis).
- Si tiene un tumor en una glándula suprarrenal (feocromocitoma).
- Si tiene dificultad para orinar o presenta problemas por agrandamiento de la próstata.
- Si tiene una afección ocular denominado glaucoma de ángulo estrecho, que provoca una presión elevada en el ojo.

Deje de utilizar Duaklir® Genuair® y busque inmediatamente ayuda médica si experimenta cualquiera de los siguientes:

- Si súbitamente tiene dificultad para respirar o tragar, se le inflama la lengua, la garganta, los labios o la cara, o presenta sarpullido y/o picor. Pueden ser signos de una reacción alérgica.
- Si nota opresión repentina en el pecho, tiene tos, pitidos al respirar o dificultad para respirar inmediatamente después de utilizar el medicamento. Pueden ser signos de un trastorno denominado "broncoespasmo paradójico", que es una contracción severa y prolongada de los músculos de las vías respiratorias inmediatamente después del tratamiento con un broncodilatador.

Duaklir® Genuair® se utiliza como tratamiento de mantenimiento (largo plazo) de la EPOC. No se debe emplear este medicamento para tratar un ataque repentino de dificultad para respirar o pitidos respiratorios.

Si los síntomas habituales de la EPOC (dificultad para respirar, pitidos al respirar o tos) no mejoran o empeoran durante el tratamiento con **Duaklir® Genuair®**, debe continuar utilizando el medicamento pero es preciso que además acuda a su médico cuanto antes para que éste determine si necesita otra medicación.

Si ve halos en torno a las luces o imágenes en color, tiene dolor o molestias en los ojos o experimenta temporalmente visión borrosa, acuda a su médico cuanto antes. La sequedad de boca se ha observado con medicamentos como **Duaklir® Genuair®**. A largo plazo, la sequedad de boca se puede asociar con caries dental, por lo que es importante que cuide su higiene bucal.

Niños y adolescentes

Duaklir® Genuair® no se debe usar en niños o adolescentes menores de 18 años de edad.

Uso de Duaklir® Genuair® con otros medicamentos

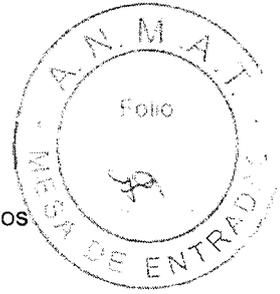
Informe a su médico si está utilizando, ha utilizado recientemente o podría tener que utilizar cualquier otro medicamento. Si utiliza **Duaklir® Genuair®** con otros medicamentos, es posible que el efecto de **Duaklir® Genuair®** o de los otros medicamentos se vea alterado.

Informe a su médico si está tomando:

- Cualquier medicamento que pueda ser similar a **Duaklir® Genuair®** para el tratamiento de la dificultad para respirar.
- Medicamentos que reduzcan el nivel de potasio en la sangre. Estos incluyen:
 - corticoesteroides orales (como prednisona),
 - diuréticos (como furosemida o hidroclorotiazida),
 - determinados medicamentos empleados para tratar enfermedades respiratorias (como teofilina).
- Medicamentos denominados betabloqueantes que se pueden emplear para tratar la hipertensión arterial y otras afecciones cardíacas (como atenolol o propranolol) o para tratar el glaucoma (como timolol).
- Medicamentos que pueden causar un tipo de cambio en la actividad eléctrica del corazón denominado "prolongación del intervalo QT" (que se observa en un electrocardiograma). Entre estos se incluyen medicamentos para el tratamiento de:

Página 2 de 11
IF-2017-26182391-APN-DERM#ANMAT

FARM. JUAN FIORI
Directo Técnico - Apoderado
Página 2 de 11
15/11 - M.P. 20160



- depresión (como inhibidores de la monoaminoxidasa o antidepresivos tricíclicos),
- infecciones bacterianas (como eritromicina, claritromicina o telitromicina),
- reacciones alérgicas (antihistamínicos).

Embarazo y lactancia

Si está embarazada o en periodo de lactancia, cree que podría estar embarazada o tiene intención de quedarse embarazada, consulte a su médico antes de utilizar este medicamento. No debe utilizar **Duaklir® Genuair®** si está embarazada o amamantando a menos que se lo haya recomendado su médico.

Conducción y uso de máquinas

Es poco probable que **Duaklir® Genuair®** afecte a la capacidad para conducir o utilizar máquinas. En algunos pacientes, este medicamento puede producir visión borrosa o mareo. Si experimenta cualquiera de estas reacciones adversas no conduzca ni utilice máquinas hasta que haya desaparecido el mareo y se haya normalizado su visión.

Duaklir® Genuair® contiene lactosa

Este medicamento contiene lactosa. Si su médico le ha indicado que padece una intolerancia a ciertos azúcares, consulte con él antes de tomar este medicamento.

3. Cómo usar Duaklir® Genuair®

Siga exactamente las instrucciones de administración de este medicamento indicadas por su médico. En caso de duda, consulte nuevamente a su médico.

- La dosis recomendada es una inhalación dos veces al día, por la mañana y por la noche.
- Los efectos de **Duaklir® Genuair®** duran 12 horas, por lo tanto, debe intentar utilizar **Duaklir® Genuair®** a la misma hora todas las mañanas y noches ya que esto garantizará que siempre haya suficiente medicamento en su cuerpo para ayudarlo a respirar más fácilmente durante todo el día y toda la noche. Además, usarlo siempre a la misma hora contribuirá a que se acuerde de que debe utilizarlo.
- **Instrucciones de uso:** consulte las instrucciones de uso del inhalador **Genuair®** en la sección 7, al final de este prospecto. En caso de duda sobre cómo usar **Duaklir® Genuair®**, consulte a su médico.
- Puede usar **Duaklir® Genuair®** en cualquier momento, antes o después de haber comido o bebido.

La EPOC es una enfermedad de larga evolución y, por lo tanto, **Duaklir® Genuair®** se debe usar todos los días, dos veces al día, y no solo cuando se tengan problemas para respirar u otros síntomas de la EPOC.

La dosis recomendada se puede utilizar en pacientes de edad avanzada y en pacientes con problemas de riñón o hígado. No es necesario ajustar la dosis en estos pacientes.

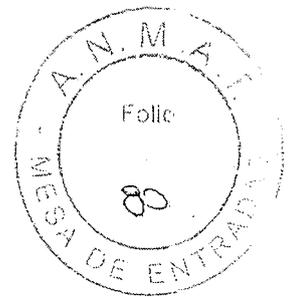
Si usa más Duaklir® Genuair® del que debe

Si cree que ha usado más **Duaklir® Genuair®** del que debe, es más probable que experimente algunos de sus efectos adversos, como visión borrosa, sequedad de boca, náuseas, temblores, dolor de cabeza, palpitaciones o aumento de la tensión arterial; en tal caso, póngase inmediatamente en contacto con su médico o acuda a la unidad de urgencias más cercana. Lleve consigo el envase de **Duaklir® Genuair®**. Es posible que necesite asistencia médica.

*Ante la eventualidad de una sobredosificación concorra al Hospital más cercano o comuníquese con los Centros de Toxicología:
Hospital de Niños "Dr. Ricardo Gutiérrez": (011) 4962-6666/2247*

IF-2017-26182391-APN-DERM#ANMAT

FARM. JUAN FIORI
Director Técnico - App
página 3 de 11
N. 15611 - M.P.



Hospital Nacional "Profesor Dr. Alejandro Posadas": (011) 4654-6648/4658-7777.

Si olvidó usar Duaklir® Genuair®

Si olvida una dosis de Duaklir® Genuair®, se debe administrar lo antes posible y la dosis posterior a esta se debe administrar a la hora habitual. No se administre una dosis doble para compensar las dosis olvidadas.

Si interrumpe el tratamiento con Duaklir® Genuair®

Este medicamento es para un tratamiento de larga duración. Si desea interrumpir el tratamiento, consulte primero a su médico, ya que sus síntomas pueden empeorar.

Si tiene cualquier otra duda sobre el uso de este medicamento, pregunte a su médico.

4. Posibles efectos adversos.

Al igual que todos los medicamentos, este medicamento puede producir efectos adversos, aunque no todas las personas los sufran.

Algunos efectos adversos pueden ser graves: si experimenta alguno de estos efectos adversos, informe a su médico inmediatamente.

Poco frecuentes: pueden afectar hasta 1 de cada 100 pacientes

- Debilidad o espasmos musculares y/o ritmo cardíaco anormal, ya que pueden ser signos de una disminución del nivel de potasio en la sangre
- Cansancio, aumento de la sed y/o necesidad de orinar con más frecuencia de lo habitual, ya que pueden ser signos de un aumento del nivel de azúcar en la sangre
- Palpitaciones, ya que pueden ser un signo de un latido cardíaco inusualmente acelerado o un ritmo cardíaco anormal

Raros: pueden afectar hasta 1 de cada 1000 pacientes

- Presión en el pecho, tos, pitidos respiratorios o dificultad para respirar inmediatamente después de usar el medicamento
- Dificultad súbita para respirar o tragar, inflamación de la lengua, la garganta, los labios o la cara, sarpullido y/o picor cutáneo: pueden ser signos de una reacción alérgica

Frecuencia desconocida: no puede estimarse a partir de los datos disponibles

- Hinchazón de cara, garganta, labios o lengua (con o sin dificultad para respirar o tragar), ronchas y picazón severa en la piel (urticaria), ya que pueden ser síntomas de una reacción alérgica

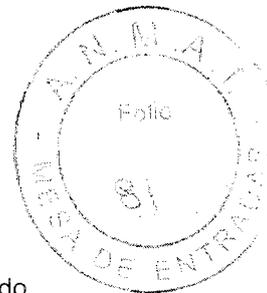
Otros efectos adversos que se pueden producir durante el uso de Duaklir® Genuair®:

Frecuentes: pueden afectar hasta 1 de cada 10 pacientes

- Combinación de dolor de garganta y aumento de mucosidad; pueden ser signos de nasofaringitis
- Dolor de cabeza
- Dolor al orinar y/u orinar de manera frecuente; pueden ser signos de infección de las vías urinarias
- Tos
- Diarrea
- Nariz taponada o congestionada, aumento de mucosidad y/o dolor o sensación de presión en las mejillas o la frente; pueden ser síntomas de sinusitis
- Mareo
- Calambres musculares
- Náuseas
- Dificultad para conciliar el sueño
- Sequedad bucal
- Dolor muscular

Página 4 de 11
IF-2017-26182391-APN-DERM#ANMAT

FARM. JUAN FIORI
Director Técnico y Operado
AsaZeneca S.A.
M.N. 16211 - M.P. 2017



- Inflamación de manos, tobillos o pies
- Absceso (infección) de la encía dental
- Niveles elevados en la sangre de una proteína que se encuentra en el tejido muscular y se denomina creatina fosfoquinasa
- Temblores
- Ansiedad

Poco frecuentes:

- Latido cardíaco acelerado (taquicardia)
- Dolor u opresión en el pecho (angina de pecho)
- Visión borrosa
- Cambios en el tono de la voz (disfonia)
- Dificultad para orinar o sensación de que la vejiga no se vacía por completo (retención urinaria)
- Trazado electrocardiográfico anormal (prolongación del intervalo QT) que puede derivar en un ritmo cardíaco anormal
- Sentido del gusto alterado (disgeusia)
- Irritación de garganta
- Inflamación de la boca (estomatitis)
- Aumento de la tensión arterial
- Nerviosismo
- Sarpullido
- Picor cutáneo

Comunicación de efectos adversos

Si experimenta cualquier tipo de efecto adverso, consulte a su médico, incluso si se trata de posibles efectos adversos que no aparecen en este prospecto. También puede reportar los efectos adversos directamente.

"Ante cualquier inconveniente con el producto el paciente puede llenar la ficha que está en la Página Web de la ANMAT: <http://www.anmat.gov.ar/farmacovigilancia/notificar.asp> o llamar a ANMAT responde 0800-333-1234"

Mediante la comunicación de efectos adversos usted puede contribuir a proporcionar más información sobre la seguridad de este medicamento.

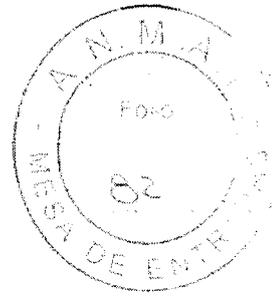
5. Conservación de Duaklir® Genuair®

- Mantener este medicamento fuera de la vista y del alcance de los niños.
- No utilice este medicamento después de la fecha de vencimiento que aparece en la etiqueta del inhalador, el estuche y la bolsa del inhalador. La fecha de vencimiento es el último día del mes que se indica.
- Conservar a temperatura ambiente, entre 15 y 30 °C.
- Mantener el inhalador **Genuair®** protegido dentro de la bolsa cerrada hasta que se inicie el tratamiento. Usar dentro de los 60 días posteriores a la apertura de la bolsa.
- No utilice **Duaklir® Genuair®** si observa que el envase está dañado o muestra signos de manipulación.
- Una vez que haya utilizado la última dosis, el inhalador se debe desechar.

6. Contenido del envase e información adicional

Composición de Duaklir® Genuair®

- Los principios activos son bromuro de aclidinio y fumarato de formoterol dihidratado. Cada dosis liberada contiene 396 microgramos de bromuro de aclidinio equivalente a 340 microgramos de aclidinio y 11,8 microgramos de fumarato de formoterol dihidratado.



- El otro componente es lactosa monohidrato.

Aspecto del producto y contenido del envase

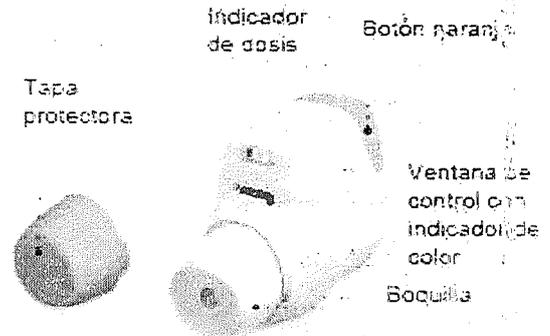
Duaklir® Genuair® es un polvo blanco o casi blanco. El inhalador **Genuair®** es un dispositivo de color blanco con un indicador de dosis integrado y un botón de dosificación de color naranja. La boquilla está cubierta por una tapa protectora desmontable de color naranja. Se proporciona en una bolsa protectora de aluminio cerrada que contiene una bolsita de material desecante.

Presentaciones: Duaklir® Genuair® se presenta en envases conteniendo 1 inhalador con 60 dosis.

7. Inhalador Genuair®: instrucciones de uso

Esta sección contiene información sobre cómo usar el inhalador **Genuair®**. Si tiene alguna duda acerca de cómo usar el inhalador, consulte a su médico. Antes de usar el inhalador **Genuair®**, por favor lea todas las instrucciones.

Familiarizarse con Duaklir® Genuair®: extraiga el inhalador **Genuair®** de la bolsa y familiarícese con sus componentes.



Cómo usar Duaklir® 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 naranja 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.

Cómo empezar

- Antes del primer uso, abra la bolsa cerrada por la hendidura y extraiga el inhalador **Genuair®**. Deseche la bolsa y la bolsita con material desecante.
- Cuando se vaya a administrar su dosis de medicamento, retire la tapa protectora presionando ligeramente las flechas que aparecen a cada lado y tirando hacia fuera (ver imagen 1).


 IP-2017-26182391-APN-DERM#ANMAT
 FARMACIA SAN FIORI
 Director Técnico - Apoderado
 AstraZeneca S.A.
 MA 1552
 página 6 de 11

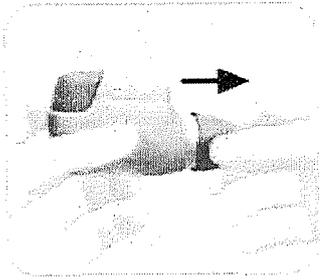
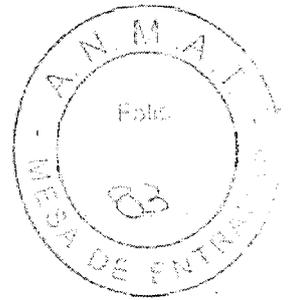


IMAGEN 1

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

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

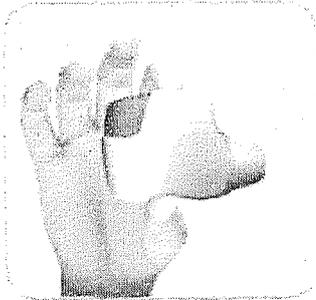


IMAGEN 2

PASO 1: PULSE el botón naranja hasta el fondo y luego **SUÉLTELO** (ver imágenes 3 y 4).

NO SIGA PULSANDO EL BOTÓN NARANJA.

PULSE el botón naranja hasta el fondo

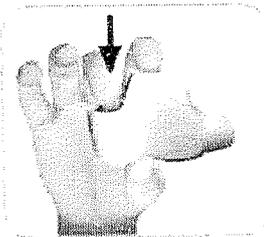


IMAGEN 3

SUELTE el botón naranja

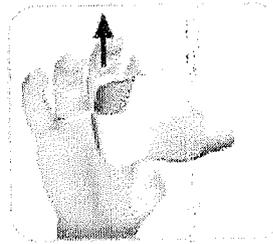


IMAGEN 4

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.

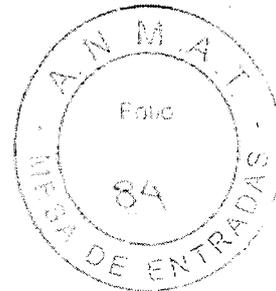


IMAGEN 5

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

- 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.

ATENCIÓN: NO MANTENGA PULSADO EL BOTÓN NARANJA MIENTRAS INHALA.

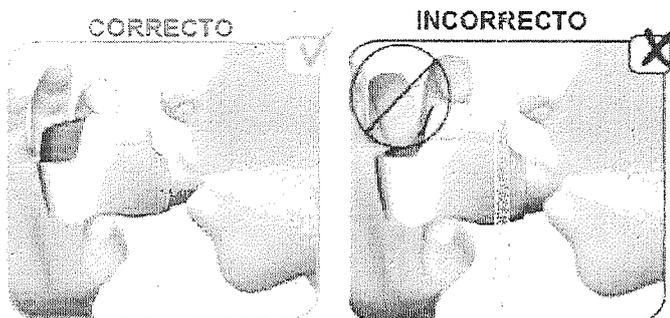


IMAGEN 6

- Mientras inspira, oirá 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 durante el tiempo que le resulte cómodo y luego expulse el aire lentamente por la nariz.

Nota: algunos pacientes pueden experimentar un sabor levemente dulce o ligeramente amargo, dependiendo del paciente, al inhalar el medicamento. No se administre una dosis adicional si no nota ningún sabor después de la inhalación.

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.

Inhalación correcta

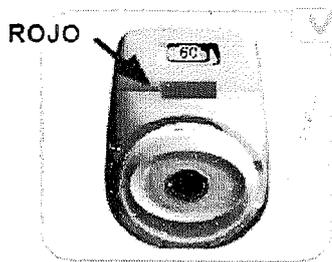


IMAGEN 7

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

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

Asegúrese de **SOLTAR** el botón naranja e inhale **CONFUERZA** y profundamente a través de la boquilla.

Nota: si no es capaz 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).

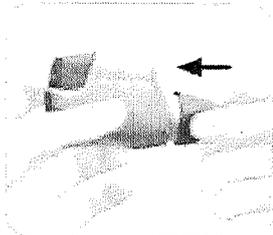
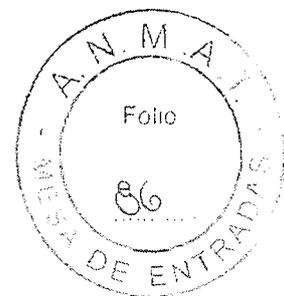


IMAGEN 8

¿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 y 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 descende a intervalos de 10: 60, 50, 40, 30, 20, 10 y 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 el centro del indicador de dosis, debe seguir utilizando las dosis que quedan en el inhalador **Genuair**[®].
- Cuando la última dosis esté lista para inhalar, el botón naranja no recuperará su posición superior, sino que se quedará bloqueado en una posición intermedia (ver imagen B). Aun cuando el botón naranja esté bloqueado, puede seguir inhalando la última dosis. Después de eso, el inhalador **Genuair**[®] no se puede volver a utilizar y debe empezar a usar un nuevo inhalador **Genuair**[®].

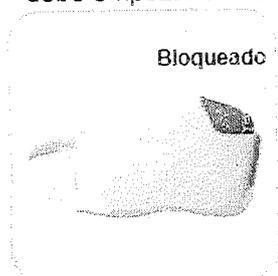


IMAGEN B

ESTE MEDICAMENTO HA SIDO PRESCRITO PARA SU PROBLEMA MÉDICO ACTUAL. NO LO RECOMIENDE A OTRAS PERSONAS.

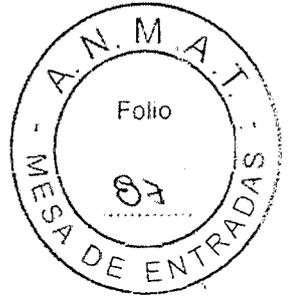
País de procedencia: España

Elaborado y acondicionado en: Industrias Farmacéuticas Amirall, S.A. Ctra. Nacional II, Km 593, 08740 Sant Andreu de la Barca, Barcelona, España.

Importado y distribuido en Argentina por: **AstraZeneca S.A.**, Argerich 536, B1706EQL, Haedo, Buenos Aires. Tel.: 0800-333-1247. Especialidad medicinal autorizada por el Ministerio de Salud. Certificado N° 57852. Director Técnico: Julián Fiori - Farmacéutico.

Duaklir[®] es marca registrada de Amirall S.A. y licenciada para AstraZeneca.
Genuair[®] es marca registrada del grupo de compañías AstraZeneca.

Fecha de última revisión:
Disposición ANMAT N°





República Argentina - Poder Ejecutivo Nacional
2017 - Año de las Energías Renovables

Hoja Adicional de Firmas
Anexo

Número: IF-2017-26182391-APN-DERM#ANMA

CIUDAD DE BUENOS AIRES
Martes 31 de Octubre de 2017

Referencia: inf p pacientes 9112-17-1 certif 57.852

El documento fue importado por el sistema GEDO con un total de 11 pagina/s.

Digitally signed by GESTION DOCUMENTAL ELECTRONICA - GDE
DN: cn=GESTION DOCUMENTAL ELECTRONICA - GDE, c=AR, o=MINISTERIO DE MODERNIZACION
ou=SECRETARIA DE MODERNIZACION ADMINISTRATIVA, serialNumber=CUIT 30715117584
Date: 2017.10.31 12:27:08 -03'00'

Maria Regina De La Sota
Técnico Profesional
Dirección de Evaluación y Registro de Medicamentos
Administración Nacional de Medicamentos, Alimentos y Tecnología
Médica

Digitally signed by GESTION DOCUMENTAL ELECTRONICA -
GDE
DN: cn=GESTION DOCUMENTAL ELECTRONICA - GDE, c=AR,
o=MINISTERIO DE MODERNIZACION, ou=SECRETARIA DE
MODERNIZACION ADMINISTRATIVA, serialNumber=CUIT
30715117584
Date: 2017.10.31 12:27:08 -03'00'