

ANTICHOLINERGIKUM

Aclidiniumbromid

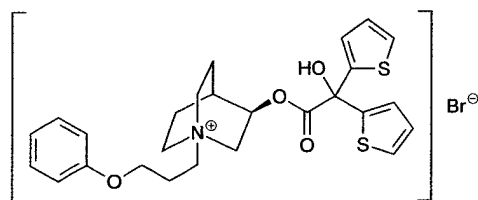
Zur bronchodilatatorischen Dauertherapie bei COPD

Aclidiniumbromid (Eklira® Genuair®) ist ein neuer selektiver Muscarin-Rezeptorantagonist mit bronchodilatatorischer Wirkung, der für die zweimal tägliche Anwendung bei Patienten mit COPD zugelassen ist.

Der neue Wirkstoff wird als bronchodilatatorische Dauertherapie bei Erwachsenen mit chronisch-obstruktiver Lungenerkrankung (COPD) angewendet, um deren Symptome zu lindern.

Wirkungsmechanismus

Aclidinium ist ein kompetitiver, selektiver Muscarin-Rezeptorantagonist mit einer längeren Bindungsdauer an die M₃-Rezeptoren als die M₂-Rezeptoren. M₃-Rezeptoren regeln die Kontraktion der glatten Muskulatur der Luftwege.



Aclidiniumbromid. Bezeichnung nach IUPAC: (R)-3-(2-Hydroxy-2,2-dithiophen-2-ylacetoxy)-1-(3-phenoxypropyl)-1-azoniabicyclo[2.2.2]octanbromid

Inhalierter Aclidiniumbromid wirkt lokal in den Lungen, wo es an die M₃-Rezeptoren der glatten Bronchialmuskulatur antagonistisch bindet und eine Bronchodilatation bewirkt. In-

vitro- und In-vivo-Studien mit Aclidiniumbromid haben eine schnelle, dosisabhängige und langandauernde Hemmung der durch Acetylcholin vermittelten Bronchokonstriktion gezeigt. Die Rate an systemischen anticholinergen Nebenwirkungen ist gering, da Aclidiniumbromid schnell abgebaut wird.

Pharmakokinetik

■ **Resorption:** Aclidiniumbromid wird aus der Lunge rasch resorbiert und erreicht maximale Plasmakonzentrationen innerhalb von fünf bis 15 Minuten

nach der Inhalation. Der Anteil der inhalierten Dosis, der als unverändertes Aclidinium in den systemischen Blutkreislauf gelangt, liegt unter 5%. Die Höchstwerte der Plasmakonzentrationen nach der Inhalation von 400 µg Aclidiniumbromid-

Einzeldosen durch COPD-Patienten lagen bei etwa 80 pg/ml. Das Steady state wird nach der ersten Dosis erreicht, eine Kumulation bei wiederholter Dosis wurde nicht beobachtet.

■ **Verteilung:** Die gesamte Lungendeposition von durch den Genuair-Inhalator inhaliertem Aclidiniumbromid betrug durchschnittlich etwa 30% der Einzeldosis. Die Plasmaproteinbindung betrug 87% für den Carbonsäuremetaboliten und 15% für den Alkoholmetaboliten. Aclidiniumbromid bindet hauptsächlich an Albumin.

■ **Biotransformation:** Aclidiniumbromid wird sowohl in der Lunge als auch nach Verschlucken extensiv prä-systemisch und systemisch schnell und weitgehend zu seinen pharmakologisch inaktiven Alkohol- und Carbonsäurederivaten hydrolysiert. Dies erfolgt sowohl nicht enzymatisch als auch enzymatisch durch Esterasen, wobei die Butyrylcholinesterase (Pseudocholinesterase) am stärksten beteiligt ist. Die Biotransformation durch CYP450-Enzyme spielt keine große Rolle. In vitro hemmten Aclidiniumbromid und seine Metaboliten keines der CYP450-Enzyme, regten sie auch nicht an und hemmten außerdem keine Esterasen (Carboxylesterase, Acetylcholinesterase und Butyrylcholinesterase). Aclidiniumbromid oder die Metaboliten sind keine Substrate oder Inhibitoren von P-Glykoprotein.

■ **Elimination:** Die Halbwertszeit in der terminalen Eliminationsphase von Aclidiniumbromid beträgt etwa zwei bis drei Stunden. Nach intravenöser Verabreichung von 400 µg radioaktiv markiertem Aclidiniumbromid an gesunde Probanden wurde etwa 1% der Dosis als unverändertes Aclidiniumbromid im Urin ausgeschieden. Bis zu 65% der Dosis wurden als Metabo-