

FLUTICASONA/FORMOTEROL

*Pérez Serrano R, Moreno Perulero ML, Díez de Celis C.
Sº Farmacia. GAI de Ciudad Real*

Fluticasona/formoterol es una nueva asociación de un corticosteroide por vía inhalatoria y un agonista β_2 de acción prolongada, con cuyos componentes existe una amplia experiencia en el tratamiento del asma utilizados por separado. No se observan ventajas respecto a las combinaciones ya existentes en cuanto a eficacia y seguridad.

INDICACIONES

La combinación a dosis fija de fluticasona y formoterol (FF) está indicada en el tratamiento del asma para pacientes no controlados adecuadamente con corticosteroides inhalados y con agonistas β_2 de acción corta administrados "a demanda" o adecuadamente controlados con un corticosteroide por vía inhalatoria (CI) y un agonista β_2 de acción prolongada (ABAP) ¹.

POSOLÓGÍA

La dosis recomendada de FF en adultos es 250/10 microgramos (mcg), dos inhalaciones (pulsaciones), dos veces al día, normalmente por la mañana y por la noche. Se pueden utilizar dosis más bajas (125/5 o 50/5 mcg), si el asma está adecuadamente controlado. La dosis se debe ajustar a la dosis mínima, capaz de mantener un control eficaz de los síntomas ¹. Los pacientes que están recibiendo terapia de corticosteroides inhalados a dosis medias-altas, y cuya gravedad justifica claramente el tratamiento con dos terapias de mantenimiento, la dosis inicial recomendada de FF es 125/5 mcg, dos inhalaciones, dos veces al día ¹.

La experiencia en niños es limitada. FF en cualquiera de sus presentaciones, no se recomienda en niños menores de 12 años. En adolescentes sólo pueden utilizarse las presentaciones de menor dosis (50/5 o 125/5 mcg) ¹.

MECANISMO DE ACCIÓN-FARMACOCINÉTICA

Fluticasona propionato es un glucocorticoide trifluorado sintético, con una potente actividad anti-inflamatoria en los pulmones cuando se administra por vía inhalatoria, reduce los síntomas y las exacerbaciones del asma, con menos efectos adversos que cuando se administran los corticosteroides por vía sistémica ¹.

Formoterol fumarato es un agonista selectivo del receptor β_2 adrenérgico de acción prolongada, inhalado actúa localmente en el pulmón como broncodilatador, de comienzo rápido y con una duración del efecto de al menos 12 horas tras una dosis única ¹.

Aunque hay una gran variabilidad en los resultados de los distintos estudios farmacocinéticos, en general, con la combinación fija de FF hay una tendencia a una exposición sistémica de fluticasona y formoterol inferior a la obtenida con los componentes individuales administrados conjuntamente ¹.

EFICACIA CLÍNICA

La eficacia de FF se ha estudiado en varios ensayos clínicos (EC).

-En dos de ellos ^{2,3}, el objetivo era determinar la no inferioridad de la administración de FF, en el mismo inhalador, frente a la utilización de dos inhaladores distintos. La asignación de los pacientes se hizo de forma aleatoria, se utilizó el volumen

espiratorio forzado en el primer segundo (FEV1) como variable principal de eficacia.

En el primero ² participaron 620 pacientes con asma grave persistente, seguidos durante 8 semanas, al cabo de las cuales se midieron los cambios del FEV1. Los datos obtenidos fueron 0,345 y 0,284 l en cada grupo, con una diferencia de 0,060 l (IC 95%: -0,059 - 0,180).

El segundo fue un estudio abierto ³, que incluyó 210 pacientes con asma persistente y 12 semanas de seguimiento. En este caso, se midió el FEV1 de cada grupo al finalizar las 12 semanas, la diferencia fue de -0,033 (IC 95%: -0,148 - 0,081). Se había establecido como límite para aceptar la no inferioridad, una diferencia de -0,2 l. Los dos estudios concluyen que la eficacia no es inferior si FF se administra con el mismo inhalador frente al uso de inhaladores diferentes.

-También se ha comparado la eficacia de FF frente a otras asociaciones de CI/ABAP, como fluticasona/salmeterol (FS) y budesónida/formoterol (BF). En el primer caso, se demostró la no inferioridad de FF frente a FS en un EC ⁴ multicéntrico, abierto y de fase 3. Este estudio incluyó 202 pacientes con asma persistente (de leve-moderada a grave) que recibieron durante 12 semanas FF o FS, de forma aleatoria. Como variable principal de eficacia se midió el FEV1 en la semana 12 en los dos grupos y la diferencia fue -0,06 l (IC 95%: -0,161 - 0,040). En un análisis post-hoc ⁵ de este estudio se midió la rapidez de la aparición del efecto broncodilatador, definido como el momento en que el FEV1, medido tras una dosis, superaba en un 12% o más el valor que tenía el paciente antes de dicha dosis. La aparición de broncodilatación fue más rápida con FF que con FS en el primer día de tratamiento tras los primeros 120 minutos post-dosis (HR=1,47; IC95%: 1,05 - 2,05) y tras 12 semanas (HR=1,77; IC95%: 1,14 - 2,73).

-FF se ha comparado frente a budesónida/formoterol (BF) en dos EC de no inferioridad, multicéntricos y doble ciego. El primero ⁶ se realizó en 279 pacientes seguidos durante 12 semanas, se midió el cambio del FEV1. Los resultados fueron 0,164 l y 0,207 l en los grupos tratados con FF y BF, respectivamente, con una diferencia de -0,044 l (IC 95%: -0,130 - 0,043). El límite inferior del IC no sobrepasó el valor definido previamente como límite para aceptar la no inferioridad (-0,2 l).

El segundo fue un estudio ⁷ abierto y se realizó en 196 pacientes con asma que durante dos semanas sólo habían sido tratados con BF y mantenían sin control la enfermedad. Se distribuyeron al azar en dos grupos que recibieron FF o BF durante 12 semanas. La variable principal de eficacia fue el cambio en el flujo espiratorio máximo matinal a las 12 semanas. Los resultados fueron 24,3 y 11,5 l/min en los grupos con FF y BF, respectivamente, sin diferencias significativas entre ellos (p=0.32).

SEGURIDAD

El perfil de seguridad de FF es similar al de sus comparadores y similar al de sus componentes administrados por separado^{3,6}. La mayoría de los eventos adversos se consideraron leves o moderados, y principalmente relacionados con las infecciones. Los eventos adversos que se consideran graves son muy raros. Actualmente no se dispone de información sobre la seguridad de FF a largo plazo⁸.

LUGAR EN TERAPÉUTICA

En España están autorizadas, además de la asociación FF, otras 4 combinaciones de corticosteroide+agonista β_2 de acción prolongada, a diferentes dosis fijas: FS, BF, beclometasona/formoterol y fluticasona/vilanterol. En la actualidad no existen evidencias de la superioridad de una combinación sobre el resto. FF en los EC ha mostrado una eficacia y un perfil de seguridad similar a la administración conjunta de sus componentes por separado y a las asociaciones a dosis fija de FS y BF²⁻⁷. Debe tenerse en cuenta que hay más experiencia de uso y más datos publicados sobre BF y FS⁹⁻¹¹.

Cuando sea apropiado seleccionar una combinación fija de CI/ABAP, esta debe realizarse individualmente en función de las características del dispositivo (para mantener una técnica de inhalación efectiva), preferencias del paciente, disponibilidad de los fármacos, dosis disponibles, edad (no todas las combinaciones están autorizadas en pacientes menores de 18 años) y el coste de las distintas opciones. Todo ello deberá influir en la decisión final⁸.

CONCLUSIONES

1. Fluticasona/formoterol combina 2 fármacos ya conocidos para el tratamiento del asma, con una eficacia y perfil de seguridad similar a las combinaciones de corticoide y agonista β_2 de acción prolongada ya existentes, aunque con un precio menor. No hay ensayos comparativos frente a beclometasona/formoterol y fluticasona/vilanterol.
2. No se debe usar en el tratamiento del asma leve, enfermedad pulmonar obstructiva crónica, ni en niños menores de 12 años. Para pacientes con asma grave persistente se debe establecer la terapia con corticosteroides inhalados, antes de prescribir un tratamiento con una combinación a dosis fija.

Presentaciones: Flutiform® 250/10 mcg 120 dosis (71,81 €); 125/5 mcg 120 dosis (45,79 €); 50/5 mcg 120 dosis (32,86 €)

Grupo terapéutico: R03AK: Adrenergicos asociados a otros antiastmáticos.

Condiciones de dispensación: Receta Médica. Aportación reducida.

COSTE TRATAMIENTO / MES COMPARATIVO

Fluticasona / Formoterol 125/5 mcg 2/12 h	45,90 €
Fluticasona 250 mcg +Formoterol 9 mcg 1/12 h	51,60 €
Fluticasona/Vilanterol 92/22 mcg 1/24 h	51,60 €
Fluticasona/Salmeterol 250/50 mcg 1/12 h	55,50 €
Beclometasona/Formoterol (MDI) 100/6 mcg 2/12 h	51,60 €
Beclometasona/Formoterol (nexthaler) 100/6 mcg 2/12 h	54,30 €
Budesonida/Formoterol (easyhaler y spiromax) 160/4,5 mcg 2/12 h	51,60 €
Budesonida/Formoterol (turbuhaler) 160/4,5 mcg 2/12 h	64,80 €

Fuente: Nomenclador de Facturación Mayo 2015

BIBLIOGRAFÍA

1. Ficha técnica Flutiform®. Laboratorio Mundipharma Pharmaceuticals. Disponible en: http://www.aemps.gob.es/cima/pdf/es/ft/78538/78538_ft.pdf
2. Bodzenta-Lukaszyk A et al. Efficacy and safety of fluticasone and formoterol in a single pressurized metered dose inhaler. *Respiratory Medicine* 2011; 105: 674-82.
3. Bodzenta-Lukaszyk A et al. Efficacy and safety profile of fluticasone/formoterol combination therapy compared to its individual components administered concurrently in asthma: a randomised controlled trial. *Curr Med Res Opin* 2013; 29: 579-88.
4. Bodzenta-Lukaszyk A et al. Fluticasona/formoterol combination therapy is as effective as fluticasona/salmeterol in the treatment of asthma, but has a more rapid onset of action: an open-label, randomized study. *BMC Pulmonary Medicine* 2011; 11: 28.
5. Aalbers R et al. Onset of bronchodilation with fluticasone/formoterol combination versus fluticasona/salmeterol in an open-label, randomized study. *Adv Ther* 2012; 29:958-69.
6. Bodzenta-Lukaszyk A et al. Fluticasona/formoterol combination therapy is as effective as fluticasona/salmeterol in the treatment of asthma, but has a more rapid onset of action: an open-label, randomized study. *BMC Pulmonary Medicine* 2011; 11: 28.
7. Bodzenta-Lukaszyk A et al. Fluticasona/formoterol combination therapy versus budesonide/formoterol for the treatment of asthma: a randomised, controlled, non-inferiority trial of efficacy and safety. *J Asthma* 2012; 49:1060-70.
8. Cukier A et al. Fluticasona/formoterol dry powder versus budesonide/formoterol in adults and adolescents with uncontrolled or partly controlled asthma. *Respir Med* 2013; 107:1330-8.
9. NICE. Asthma: fluticasona/formoterol (Flutiform) combination inhaler. ESNM3. 2012.
10. Cates CJ et al. Regular treatment with formoterol and an inhaled corticosteroid versus regular treatment with salmeterol and an inhaled corticosteroid for chronic asthma: serious adverse events. *Cochrane database of systematic reviews*. 2010. Issue 1: CD007694.
11. Lasserson TJ et al. Combination fluticasona and sameterol versus fixed dose combination budesonide and formoterol for chronic asthma in adults and children. *Cochrane database of systematic reviews*. 2011. Issue 12: CD00410

Comité de Redacción:

Arroyo Pineda V, Fernández-Corada Sánchez A, Martínez Cruz S, Rubio Salvador AR, Sánchez de la Nieta MD, Tejada Cifuentes F, Lara García-Escribano S, Jiménez de Andrés E.

Consejo Editorial:

Área de Farmacia, Comisiones de Farmacia y Terapéutica y del Uso Racional del Medicamento de las Gerencias de Área Integrada y de las Gerencias de Atención Especializada y Primaria de Toledo. SESCAM.



Edita SESCAM - Área de Farmacia

Dirección de correo: Eduardo Jiménez de Andrés. Secretaría Comité de Redacción. Área de Farmacia. SESCAM

Avenida Río Guadiana 4. Toledo 45071. Teléfono:925/27.41.00. FAX:925/27.41.44. E-mail:burm@sescam.jccm.es

I.S.S.N.:1576-2408

D.L.: TO-602-2012