



Medicina de Familia
SEMERGEN

www.elsevier.es/semergen



Combinación a dosis fija de fluticasona propionato/formoterol fumarato para el tratamiento del asma: una revisión de la farmacología, eficacia y tolerabilidad

J.A. Quintano Jiménez^{a,*}, L. Ginel Mendoza^b, L.M. Entrenas Costa^c y J. Polo García^d

^aMedicina de Familia, Neumólogo, Centro de Salud Lucena I, Córdoba, España
Coordinador Nacional del Grupo de Trabajo de Respiratorio de SEMERGEN

^bMedicina de Familia, Centro de Salud Ciudad Jardín, Málaga, España

^cServicio de Neumología, Hospital Universitario Reina Sofía, Córdoba, España

^dMedicina de Familia, Centro de Salud Cañaveral, Cáceres, España

PALABRAS CLAVE

Asma;
Broncodilatador;
Fluticasona propionato;
Formoterol fumarato;
Glucocorticoides inhalados;
Agonista β 2-adrenérgico de acción larga

KEYWORDS

Asthma;
Bronchodilator;
Fluticasone propionate;
Formoterol fumarate;
Inhaled corticosteroid;
Long-acting β 2-agonist

Resumen

La combinación a dosis fija de fluticasona propionato/formoterol es una nueva combinación de un glucocorticoide inhalado y un agonista β 2-adrenérgico de acción larga ampliamente conocidos y utilizados, disponibles por primera vez en un mismo dispositivo. Esta combinación a dosis fija de fluticasona propionato/formoterol ha demostrado su perfil de eficacia y seguridad en distintos ensayos clínicos frente a sus componentes individuales y otras combinaciones a dosis fijas de glucocorticoide inhalado/agonista β 2-adrenérgico de acción larga, y está indicada para el tratamiento del asma persistente en adultos y adolescentes. Fluticasona propionato/formoterol está disponible en un amplio rango de dosis, que permite cubrir adecuadamente los escalones terapéuticos recomendados por las guías terapéuticas, y constituye una combinación a dosis fija de glucocorticoide inhalado/agonista β 2-adrenérgico de acción larga eficaz, rápida, bien tolerada y con un coste de adquisición razonable. Esta combinación ha sido posicionada por los distintos organismos evaluadores de las comunidades autónomas como alternativa terapéutica adecuada para el asma en el ámbito de la atención primaria.

© 2016 SEMERGEN. Publicado por Elsevier España, S.L.U. Todos los derechos reservados.

Fixed-dose combination fluticasone propionate/formoterol for the treatment of asthma: a review of its pharmacology, efficacy and tolerability

Abstract

The fixed-dose combination fluticasone propionate/formoterol (FPF) is a novel combination of a widely known and used inhaled glucocorticoid (IGC) and a long-acting β 2-adrenergic agonist (LABA), available for the first time in a single device. This fixed-dose combination of FPF has a demonstrated efficacy and safety profile in clinical trials com-

*Autor para correspondencia.

Correo electrónico: quintanojimenez@gmail.com (J.A. Quintano Jiménez).

pared with its individual components and other fixed-dose combinations of IGC/LABA and is indicated for the treatment of persistent asthma in adults and adolescents. FPF is available in a wide range of doses that can adequately cover the therapeutic steps recommended by treatment guidelines, constituting a fixed-dose combination of GCI/LABA that is effective, rapid, well tolerated and with a reasonable acquisition cost. Various assessment agencies of the Spanish Autonomous Communities consider this combination to be an appropriate alternative therapy for asthma in the primary care setting.

© 2016 SEMERGEN. Published by Elsevier España, S.L.U. All rights reserved.

Introducción

El asma es una enfermedad crónica y potencialmente grave, que cursa con síntomas como sibilancias, dificultad respiratoria, opresión torácica y tos, que tienen un curso variable en presencia, frecuencia e intensidad¹. La enfermedad supone una carga importante para la sociedad¹, se estima que entre el 1 y el 2% del gasto sanitario total se dedica a financiar los costes derivados del asma en países desarrollados².

La prevalencia de asma en España supera el 5% en adultos y el 10% en población pediátrica, con gran variabilidad geográfica³. En nuestro medio se ha observado que los costes aumentan conforme aumenta la gravedad del asma y empeora el control de la enfermedad^{4,5}, se estima que una tercera parte del coste es atribuible al coste farmacológico⁴.

De acuerdo a las guías de práctica clínica, el objetivo principal del tratamiento del asma es lograr y mantener el control de la enfermedad lo antes posible, además de prevenir las exacerbaciones y la obstrucción crónica al flujo aéreo y reducir su mortalidad⁶. Estos objetivos pueden conseguirse en muchos pacientes con un tratamiento adecuado, escalonando las diferentes opciones terapéuticas dependiendo de la gravedad, el grado de control de la sintomatología, la seguridad y la satisfacción del paciente⁶. En pacientes con síntomas ocasionales, no se aconseja un tratamiento de mantenimiento, mientras que en aquellos con asma persistente leve, ya se recomienda el mantenimiento con un glucocorticoide inhalado (GCI) (beclometasona, budesonida, ciclesonida, fluticasona o mometasona) a dosis bajas; si la enfermedad no se controla, el siguiente escalón sería la combinación de un GCI a dosis baja con un agonista β_2 -adrenérgico de acción larga (LABA) (salmeterol, formoterol o vilanterol) inhalados, ya que pueden administrarse preferiblemente en un mismo dispositivo; en escalones posteriores se irá aumentando la dosis del GCI⁶.

Recientemente se ha autorizado en España la asociación a dosis fija de un GCI (fluticasona propionato) y un LABA (formoterol) (FPF), en forma de suspensión para inhalación en envase a presión (MDI), que anteriormente estaban solo disponibles por separado. En este artículo se revisa la farmacología, eficacia, tolerabilidad y seguridad de esta combinación de FPF.

Farmacología

Fluticasona propionato es un GCI trifluorado sintético, con una potente actividad antiinflamatoria cuando se adminis-

tra por vía inhalatoria y con una mayor eficacia y seguridad que cuando se administran los corticosteroides por vía sistémica⁷. Formoterol fumarato es un LABA que actúa localmente en el pulmón como broncodilatador con un comienzo de acción rápido⁷. El comienzo de la broncodilatación con formoterol (1-3 min) es similar al de salbutamol y más rápido que el del LABA salmeterol^{8,9}.

Por su parte, el comienzo de la broncodilatación con FPF es significativamente más rápido que con fluticasona/salmeterol, y esta diferencia se mantiene tras 12 semanas de tratamiento en adultos con asma persistente moderada a grave¹⁰. Respecto a las equipotencias de los LABA, una dosis de salmeterol de 50 μg se estima que corresponde a una dosis de formoterol de 9 μg (intervalo de confianza del 95%, 3-19 μg)⁹.

La utilidad clínica de la combinación de un GCI y un LABA está ampliamente sustentada a lo largo de las últimas 2 décadas¹¹. La combinación ha mostrado efectos sinérgicos del GCI respecto al LABA y viceversa¹²⁻¹⁵. Además, *in vitro* se ha demostrado que la acción de ambos fármacos inhibe la proliferación de células de la musculatura lisa del árbol bronquial y que tiene efectos sobre la remodelación de las vías aéreas en el asma¹³. También debe resaltarse la importancia de la "codeposición" cuando los 2 fármacos se administran en un mismo inhalador, superior a su uso con inhaladores por separado^{16,17}.

En la tabla 1 se resumen las principales características farmacocinéticas de fluticasona y formoterol. Los datos farmacocinéticos provenientes de estudios que utilizaron la combinación FPF son limitados⁷.

Eficacia clínica

La eficacia de FPF en pacientes con asma persistente se ha evaluado en 8 ensayos clínicos de fase III de 8-12 semanas¹⁸⁻²⁵. Cuatro de estos estudios, realizados en pacientes de al menos 12 años de edad con asma persistente, compararon FPF, a dosis de 100/10 o 250/10 μg 2 veces al día, frente a los componentes individuales en monoterapia utilizando un diseño aleatorizado, doble ciego y paralelo¹⁸⁻²¹, y en 2 de los ensayos se incluyó un grupo placebo^{18,19}. En 2 ensayos clínicos aleatorizados, paralelos y con hipótesis de no inferioridad se comparó FPF frente a la inhalación de ambos componentes individuales administrados de forma concomitante pero por separado^{22,25}; uno de los estudios fue además a doble ciego y evaluó dosis de 100/10 o 500/20 μg 2 veces

Tabla 1 Principales características farmacocinéticas de fluticasona/formoterol		
Características	Fluticasona	Formoterol
<i>Absorción</i>		
Relación con la dosis	Proporcional a la dosis en el rango 500-2.000 µg	Aumenta linealmente con la dosis (12-96 µg)
Cmax y Tmax	<ul style="list-style-type: none"> • 15,4 y 27,4 pg/ml con dosis únicas de 100/10 y 250/10 µg, respectivamente, en pacientes con asma • 21,4, 25,9-34,2 y 178 pg/ml tras múltiples dosis de 100/10, 250/10 o 500/20 µg, respectivamente, en voluntarios sanos 	<ul style="list-style-type: none"> • 9,92 pg/ml tras dosis única de 500/20 µg a los 6 min tras la inhalación en voluntarios sanos • 34,4 pg/ml tras múltiples dosis de 500/20 µg
Biodisponibilidad	< 1%	
<i>Distribución</i>		
Volumen de distribución	4,2 l	
Unión a proteínas	91%	61-64%
<i>Metabolismo</i>		
Vías metabólicas	Isoenzima 3A4 del CYP450	Múltiples isoenzimas
Aclaramiento	El aclaramiento total es elevado (1.093 ml/min), con un aclaramiento renal que supone < 0,02%	El aclaramiento renal de formoterol es de 150 ml/min
<i>Eliminación</i>		
Vía de eliminación	87-100% de la dosis oral se excreta en las heces	Tras administración oral, el 59-62% se recuperó en la orina y el 32-34% en heces
Semivida de eliminación	14,2 h tras la inhalación de 500/20 µg	~ 6,5 h tras la inhalación de 500/20 µg
Cmax: concentración máxima; CYP: citocromo P450; Tmax: tiempo hasta alcanzar la concentración máxima.		

al día en adultos de 18 o más años²², mientras que el segundo ensayo evaluó con un diseño no enmascarado dosis de 100/10 o 250/10 µg 2 veces al día en pacientes de al menos 12 años de edad con asma²⁵. Finalmente, en 2 ensayos clínicos aleatorizados, de grupos paralelos y con hipótesis de no inferioridad, se compararon 100/10 o 250/10 µg 2 veces al día de FPF con combinaciones de otros GCI + LABA inhalados: FPF utilizando un diseño no enmascarado en adultos de 18 o más años²³ y budesonida/formoterol con un diseño doble ciego en pacientes de 12 o más años²⁴. Además, en un análisis de datos agrupados de 5 estudios se comparó la eficacia de FPF frente a la de fluticasona en monoterapia²⁶, y en un estudio no comparativo de 12 meses de duración se evaluó la eficacia y seguridad de FPF en adultos y adolescentes con asma²⁷. En la tabla 2 se resumen las características y resultados más relevantes de los estudios mencionados.

Tolerabilidad y seguridad

La combinación FPF fue por lo general bien tolerada en los pacientes estudiados, y la mayoría de los efectos adversos asociados al fármaco fueron de intensidad leve a moderada y acordes con el perfil establecido para el tratamiento con GCI y LABA.

La proporción de pacientes que experimentaron al menos un acontecimiento adverso con la combinación a dosis fija

de FPF (100/10 µg 2 veces al día) (32,2%) no difirió de la de fluticasona 100 µg (39,5%), formoterol 10 µg (36,7%) o placebo (39%)¹⁸. Los acontecimientos adversos más frecuentes en todos los grupos fueron infecciones (de vías aéreas superiores, nasofaringitis y urinarias), que fueron comunicadas en el 16,9, 22,7, 11,7 y 12,7% de los pacientes de cada uno de los grupos de tratamiento, respectivamente¹⁸.

Del mismo modo, en estudios a doble ciego en pacientes con asma moderada a grave, los acontecimientos adversos más frecuentes con FPF 100/10, 250/10 o 500/20 µg administrado 2 veces al día fueron las infecciones^{19,22}. Durante 12 semanas de tratamiento, el único acontecimiento adverso grave fue la agudización del asma, comunicado en el 4,4 y el 2,7% de los pacientes que recibieron FPF 100/10 o 250/10 µg, respectivamente, y en el 5,3, 14,4 y 19,3% de los que recibieron fluticasona 250 µg, formoterol 10 µg o placebo, respectivamente, todos ellos administrados 2 veces al día. En un ensayo de 8 semanas en adultos, la proporción de pacientes con al menos un acontecimiento adverso fue similar en los grupos que recibieron FPF 500/20 o 100/10 µg 2 veces al día (19,5 y 18,7%, respectivamente) y los que recibieron 2 veces al día la combinación de 2 inhaladores con fluticasona 500 µg y formoterol 24 µg (19,9%) o fluticasona 500 µg en monoterapia (14,2%)²².

La frecuencia de los acontecimientos adversos más frecuentes con FPF 100/10 o 250/10 µg 2 veces al día fue similar a la de fluticasona/salmeterol 100/50 o 250/50 2 veces al día en pacientes con asma leve a moderada-grave²³. El

Tabla 2 Eficacia de la combinación fluticasona propionato/formoterol: resumen de estudios fase III comparativos

Autor y año	Diseño	Grupo y dosis (µg bid)	n	Media FEV ₁ basal (l)	Media por MC del cambio del FEV ₁ de predosis de mañana al final del estudio (l)		Interrupción por falta de eficacia (%)
					FEV ₁ predosis	FEV ₁ posdosis	
<i>Frente a sus componentes individuales por separado</i>							
Nathan et al, 2012 ¹⁸	ATZ, DC, 12 semanas, PP con síntomas activos, > 12 años, FEV ₁ basal predicho 60-85%	FTC/FOR 100/10	115	2,416	0,195 ^{a,c,f}	0,392 ^{b,g}	6,1
		FTC 100	117	2,425	0,092	0,191	7,7
		FOR 10	116	2,459	0,094	0,33	11,2
		PBO	111	2,352	0,047	0,124	16,2
Corren et al, 2013 ¹⁹	ATZ, DC, 12 semanas, PP con síntomas activos, > 12 años, FEV ₁ basal predicho 40-80%	FTC/FOR 250/10	108	2,085	0,184 ^{b,d}	0,357 ^{b,g}	10,2 ^b
		FTC 250	109	2,134	0,106	0,211	12,8
		FOR 10	110	2,143	-0,004	0,292	20,9
		PBO	105	2,066	-0,011	0,123	39
Pearlman et al, 2013 ²⁰	ATZ, DC, 12 semanas, PP con síntomas activos, > 12 años, FEV ₁ basal predicho 60-85%	FTC/FOR 100/10	118	2,477	0,17	0,327	7,6
		FTC 100	116	2,433	0,105	0,205 ^h	10,1
		FOR 10	119	2,404	0,053 ^h	0,327	19,3
Pertseva et al, 2013 ²¹	ATZ, DC, 12 semanas, PP con síntomas activos, > 12 años, FEV ₁ basal predicho 40-80%	FTC/FOR 250/10	146	1,999	0,208	-	1,4
		FTC 250	146	1,935	0,156 ^k	0,161 ^{i,j}	6,8
		FOR 10	146	1,934	0,159 ^k	0,185	5,5
<i>Frente a sus componentes individuales administrados a la vez en inhaladores por separado</i>							
Bodzenta-Lukaszyk et al, 2011 ²²	ATZ, DC, 8 semanas, PP con síntomas activos, > 18 años, FEV ₁ basal predicho 40-80%	FTC/FOR 500/20	133	1,706	0,345	0,518	nd
		FTC 500 + FOR 24	140	1,739	0,284	0,5	nd
		FTC/FOR 100/10	127	1,734	0,32	0,525	nd
		FTC 500	129	1,789	0,315 [*]	0,390 ^{**}	nd
Bodzenta-Lukaszyk et al, 2013 ²⁵	AZT, abierto, 12 semanas, PP asma durante ≥ 6 meses, ≥ 12 años, FEV ₁ basal predicho 40-85%	FP/FOR 100/10 o FP/FOR 250/10	99	2,07	nd	0,401	nd
		FP + FOR 100 + 12 o FP 250 + FOR 250 + 12	103	2,1	nd	0,435	nd
<i>Frente a fluticasona/salmeterol (FP/SAL), administrado en MDI</i>							
Bodzenta-Lukaszyk et al, 2011 ²³	AZT, abierto, 12 semanas, PP asma durante ≥ 6 meses, ≥ 18 años, FEV ₁ basal predicho 40-85%	FP/FORM 100/10 o FP/FOR 250/10	94	2,11	0,196	0,464	1,1
		FP/SAL 100/50 o FP/SAL 250/50	95	2,11	0,257	0,477	2,1

(Continúa)

Tabla 2 Eficacia de la combinación fluticasona propionato/formoterol: resumen de estudios fase III comparativos (*continuación*)

Autor y año	Diseño	Grupo y dosis ($\mu\text{g bid}$)	n	Media FEV ₁ basal (l)	Media por MC del cambio del FEV ₁ de predosis de mañana al final del estudio (l)		Interrupción por falta de eficacia (%)
					FEV ₁ predosis	FEV ₁ posdosis	
<i>Frente a budesonida/formoterol (BUD/FOR), administrado en DPI</i>							
Bodzentka-Lukaszuk et al, 2012 ²⁴	AZT, DC, 12 semanas, PP asma durante ≥ 6 meses, ≥ 18 años, FEV ₁ basal predicho 40-85%	FP/FOR 250/10	126	1,94	0,164	0,319	4,8
		BUD/FOR 400/12	120	1,9	0,207	0,406	1,7

ATZ: aleatorizado; bid: 2 veces al día; BUD: budesonida; DC: doble ciego; DPI: dispositivo de polvo seco; FEV₁: flujo espiratorio forzado en 1 s; FTC: fluticasona; FOR: formoterol; MC: mínimos cuadrados; MDI: dispositivo de cartucho; PBO: placebo; PP: período de preinclusión; SAL: salmeterol.

*El estudio incluyó también un grupo con los componentes individuales administrados concomitantemente (ver texto).

**Cifras estimadas de una figura.

^ap $\leq 0,05$.

^bp $< 0,001$ frente a PBO.

^cp $< 0,05$.

^dp $< 0,001$ frente a FOR.

^ep $< 0,05$.

^fp $< 0,01$.

^gp $< 0,001$ frente a FTC.

^hp $< 0,01$ frente a FTC/FOR.

ⁱDiferencia media con FTC/FOR.

^jp $< 0,001$ frente a FTC/FOR.

^kp = no significativo frente a FTC/FOR.

perfil de tolerabilidad de FPF 250/10 μg también fue similar al de budesonida/formoterol 400/12 μg , administrado en ambos casos 2 veces al día²⁴.

Durante el estudio a largo plazo con FPF 100/10 o 250/10 μg 2 veces al día, la incidencia de acontecimientos adversos fue del 29,9 y el 43,4%, respectivamente²⁷. La incidencia de cualquier acontecimiento adverso grave fue del 3,1 y el 4,0%, respectivamente. Los acontecimientos adversos más frecuentes ($\geq 2\%$) con FPF 100/10 o 250/10 μg fueron: nasofaringitis (7,6 y 11,3%, respectivamente), cefaleas (3,1 y 2,4%), faringitis (2,7 y 2,8%), infección de las vías aéreas superiores (2,7 y 2,4%), bronquitis aguda (2,7 y 1,2%), infección de las vías aéreas inferiores (2,2 y 2,8%), disnea (2,2 y 7,7%) y dolor faríngeo (2,2 y 0,4%)²⁷.

Indicaciones y dosis

La combinación FPF está indicada para el tratamiento regular del asma, cuando la administración de una combinación (LABA + GCI) sea apropiada, esto es, para pacientes no controlados adecuadamente con GCI y con agonista β_2 -adrenérgico de acción corta (SABA) "a demanda" o para pacientes adecuadamente controlados con un GCI y un LABA⁷.

FPF se administra mediante un MDI que contiene también un indicador de dosis integrado. Cada inhalador suministra al menos 120 inhalaciones (60 dosis)⁷.

La dosis recomendada para adultos y adolescentes de 12 años o mayores es de FPF 50 $\mu\text{g}/5$ μg por inhalación, se realizan 2 inhalaciones (pulsaciones) 2 veces al día, normalmente administradas por la mañana y por la noche⁷. Si en un

paciente el asma continúa mal controlada, la dosis total diaria del GCI puede aumentarse a 125 $\mu\text{g}/5$ μg por inhalación⁷. De persistir el asma mal controlada, y solo en adultos, la dosis diaria total puede aumentarse de nuevo administrando la dosis mayor: 250 $\mu\text{g}/10$ μg por inhalación⁷. Las 3 dosis de GCI disponibles con FPF permiten cubrir adecuadamente los rangos de dosis diarias recomendadas (tabla 3).

FPF no debe utilizarse en niños menores de 12 años. En personas de edad avanzada no es necesario el ajuste de dosis. No hay información sobre la utilización de FPF en pacientes con insuficiencia renal o hepática, por lo que en estos pacientes debe utilizarse la dosis mínima que consiga el control de los síntomas⁷.

Dispositivo inhalador y tamaño de la partícula

El tamaño de las partículas de los fármacos inhalados es un factor importante en la localización y el grado en el que se depositan en los pulmones las medicaciones inhaladas para alcanzar el efecto terapéutico deseado^{31,32}. La fracción de partículas finas (≤ 5 μm) de la dosis administrada a través de un dispositivo MDI de FPF 250/10 μg fue relativamente alta (el 40% de ambos componentes) en comparación con fluticasona/salmeterol 250/50 μg o budesonida/formoterol 400/12 μg administrados con un inhalador de polvo seco ($< 20\%$ en ambos casos). Esta emisión elevada de partículas finas se mantiene casi constante a intensidades de flujo diferentes³³, lo que puede ayudar a proporcionar una dosis uniforme en cada administración, dada la elevada variabilidad que hay en las maniobras de inhalación por parte de los pacientes.

Tabla 3 Rango de dosis de las distintas combinaciones GCI/LABA disponibles, para cubrir los escalones terapéuticos recomendados por la Guía Española para el Manejo del Asma (GEMA)

	Escalón 3	Escalón 4	Escalones 5 y 6*
Tratamiento de mantenimiento de elección	GCI a dosis baja + LABA	GCI a dosis media + LABA	GCI a dosis alta + LABA
Rangos dosis equipotentes de los GCI (µg/día)			
Número de inhalaciones necesarias para alcanzar las dosis de GCI recomendadas (según fichas técnicas)			
<i>Fluticasona propionato</i>			
Rango de dosis/día (µg)	100-250	251-500	501-1.000
Número de inhalaciones/día	2-4 ^a	2-4 ^a	2-4 ^a
<i>Fluticasona furoato</i> ²⁸			
Rango de dosis/día (µg)	-	92	184
Número de inhalaciones/día	-	1	1
<i>Budesonida</i> ²⁹			
Rango de dosis/día (µg)	200-400	401-800	801-1.600
Número de inhalaciones/día	3-5	2-5 ^b	3-5 ^c
<i>Beclometasona extrafina</i> ³⁰			
Rango de dosis/día (µg)	100-200	201-400	> 400
Número de inhalaciones/día	2	3-4	≥ 5

GCI: glucocorticoide inhalado; LABA: agonista β2-adrenérgico de acción larga.

*En escalón 6, combinando con tiotropio o ARLT o teofilina.

^aHasta 4 inhalaciones en dispositivos MDI.

^bDos inhalaciones en caso de utilizar la presentación de 320 µg/inhalación, y hasta 5 inhalaciones en caso de utilizar la presentación de 160 µg/inhalación.

^cEn caso de utilizar la presentación de 320 µg/inhalación.

Adicionalmente, el dispositivo MDI de FPF ofrece otras novedades frente a las combinaciones GCI/LABA tradicionales: a) la nube emitida es más lenta y templada que la de fluticasona/salmeterol con dispositivo MDI³⁴; b) permite alcanzar un elevado depósito pulmonar, con las maniobras inhalatorias adecuadas (> 40%); c) no requiere refrigeración antes de la primera dispensación por el paciente, y d) tiene un contador de dosis con un código de colores intuitivo.

Agencias evaluadoras

A pesar de que los principios activos del fármaco son ampliamente conocidos, la combinación FPF ha sido revisada por distintas entidades evaluadoras a nivel internacional^{35,36}.

En España, con el objetivo de fomentar el uso racional de los medicamentos entre los profesionales sanitarios, distintos organismos autonómicos que realizan evaluaciones sobre nuevos fármacos o sobre nuevas indicaciones autorizadas en el ámbito de la atención primaria de salud, han evaluado la combinación de FPF.

El fármaco ha sido calificado positivamente por distintas agencias evaluadoras como una combinación GCI/LABA que aporta una modesta mejoría terapéutica, por las características de los 2 principios activos incluidos en la combinación

y por el precio al que se ha autorizado³⁷⁻³⁹, por lo que se ha considerado como un fármaco de uso adecuado en atención primaria y comunitaria³⁸.

Conclusiones

La combinación a dosis fija de FPF es una nueva combinación de GCI/LABA indicada para el tratamiento del asma persistente en adultos y adolescentes. Aunque los principios activos son ampliamente conocidos y utilizados, es la primera vez que están disponibles en un mismo dispositivo.

Esta combinación ha demostrado en ensayos clínicos aleatorizados ser superior, en términos de mejoría de la función pulmonar, a los componentes individuales administrados en monoterapia y ser no inferior a la administración concomitante de los componentes individuales. También ha demostrado ser no inferior a las combinaciones a dosis fija de fluticasona/salmeterol y budesonida/formoterol, presentando respecto a la primera la ventaja de una broncodilatación más rápida. El tratamiento con FPF es, por lo general, bien tolerado y tiene un perfil de tolerabilidad similar al de los componentes individuales y otras combinaciones GCI/LABA. FPF está disponible en rango de dosis que permite cubrir adecuadamente los escalones terapéuticos recomendados

por las guías de manejo del asma, y cuenta con un dispositivo inhalador MDI de nueva generación.

En conclusión, la combinación de fluticasona/formoterol constituye una alternativa terapéutica eficaz, bien tolerada, de combinaciones a dosis fija de GCI/LABA y a un coste de adquisición razonable y, como tal, ha sido posicionada en la terapéutica del asma por los distintos organismos evaluadores de las comunidades autónomas, siendo adecuada para su uso en el ámbito de la atención primaria.

Agradecimientos

Los autores agradecen a Fernando Rico-Villademoros (CO-CIENTE S.L., Madrid) su ayuda editorial en la preparación de un borrador de este manuscrito; esta ayuda ha sido financiada por Mundipharma Pharmaceuticals, S.L.

Conflicto de intereses

J.A.Q. declara que en los últimos 3 años ha recibido honorarios por impartir conferencias y/o talleres de Almirall, Bayer, Boehringer Ingelheim, Ferrer, GSK, Novartis, Menarini, TEVA y como consultor de Almirall, Boehringer Ingelheim, Ferrer, Menarini, Novartis y Mundipharma. Ha recibido financiación para asistencia a congresos médicos de Almirall, Pfizer, Gebro, TEVA, GSK, Mundipharma y Novartis.

L.G. declara que en los últimos 3 años ha recibido honorarios por ponencias y asistencia a reuniones de Astra-Zeneca, Boehringer Ingelheim, GSK, Mundipharma, Pfizer y Teva; honorarios por consultoría de Chiesi, Mundipharma y Teva, y honorarios por investigación de GSK.

L.M.E. declara que en los últimos 3 años ha recibido honorarios por ponencias y asistencia a reuniones de Alter, Astra-Zeneca, Boehringer Ingelheim, Chiesi, Esteve, Ferrer, Glaxo-Smith-Kline, Menarini, MSD, Mundipharma, Novartis, Orion Pharma, Pfizer Takeda-Nycomed y Teva. Honorarios por consultoría de Chiesi, GSK, Mundipharma, Novartis y Teva. Fondos y becas para investigación de Novartis, Roche, Sanofi y Teva.

J.P.G. declara que en los últimos 3 años ha recibido honorarios por ponencias en congresos nacionales en actividades patrocinadas por Boehringer Ingelheim, Bayer, Daiichi-Sankyo, Pfizer-BMS, Puleva y Menarini. Honorarios como autor de múltiples publicaciones patrocinadas por Boehringer Ingelheim, Bayer y Pfizer-BMS. Honorarios por ser miembro del comité científico de los estudios: Grado de control de la ACO España, Estudio PAULA (becado por Bayer), Estudio ESCONDIDA Pacientes con FA no Anticoagulados (becado por Pfizer-BMS) y SAMOA Estudio calidad del control de la ACO en España (becado por Boehringer Ingelheim).

Bibliografía

- Global Initiative for Asthma. Global Initiative for Asthma Management and Prevention, 2014. Disponible en: www.ginasthma.org
- Braman SS. The global burden of asthma. *Chest*. 2006;130 Suppl:45-12S.
- [European study on asthma. Prevalence of bronchial hyperreactivity and asthma in young adults from 5 Spanish areas. Spanish Group of the European Study on Asthma]. *Med Clin (Barc)*. 1996;106:761-7.
- Martínez-Moragón E, Serra-Batlles J, De Diego A, Palop M, Casan P, Rubio-Terrés C, et al. Coste económico del paciente asmático en España (estudio AsmaCost). *Arch Bronconeumol*. 2009;45:481-6.
- Doz M, Chouaid C, Com-Ruelle L, Calvo E, Brosa M, Robert J, et al. The association between asthma control, health care costs, and quality of life in France and Spain. *BMC Pulm Med*. 2013;13:15.
- Comité Ejecutivo de la GEMA. GEMA4.0. Guía española para el manejo del asma. Madrid: Luzan 5 S.A.; 2015.
- Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios. Flutiform. Ficha Técnica, 2014.
- Palmqvist M, Persson G, Lazer L, Rosenborg J, Larsson P, Lotvall J. Inhaled dry-powder formoterol and salmeterol in asthmatic patients: onset of action, duration of effect and potency. *Eur Respir J*. 1997;10:2484-9.
- Welsh EJ, Cates CJ. Formoterol versus short-acting beta-agonists as relief medication for adults and children with asthma. *Cochrane Database Syst Rev*. 2010(9):CD008418.
- Aalbers R, Brusselle G, McIver T, Grothe B, Bodzenta-Lukaszyk A. Onset of bronchodilation with fluticasone/formoterol combination versus fluticasone/salmeterol in an openlabel, randomized study. *Adv Ther*. 2012;29:958-69.
- Greening AP, Ind PW, Northfield M, Shaw G. Added salmeterol versus higher-dose corticosteroid in asthma patients with symptoms on existing inhaled corticosteroid. Allen & Hanburys Limited UK Study Group. *Lancet*. 1994;344:219-24.
- Tamm M, Richards DH, Beghe B, Fabbri L. Inhaled corticosteroid and long-acting beta2agonist pharmacological profiles: effective asthma therapy in practice. *Respir Med*. 2012;106 Suppl 1:S9-19.
- Roth M, Johnson PR, Rudiger JJ, King GG, Ge Q, Burgess JK, et al. Interaction between glucocorticoids and beta2 agonists on bronchial airway smooth muscle cells through synchronised cellular signalling. *Lancet*. 2002;360:1293-9.
- Kaur M, Chivers JE, Giembycz MA, Newton R. Long-acting beta2-adrenoceptor agonists synergistically enhance glucocorticoid-dependent transcription in human airway epithelial and smooth muscle cells. *Mol Pharmacol*. 2008;73:203-14.
- Loven J, Svitacheva N, Jerre A, Miller-Larsson A, Korn SH. Anti-inflammatory activity of beta2-agonists in primary lung epithelial cells is independent of glucocorticoid receptor. *Eur Respir J*. 2007;30:848-56.
- Theophilus A, Moore A, Prime D, Rossomanno S, Whitcher B, Chrystyn H. Co-deposition of salmeterol and fluticasone propionate by a combination inhaler. *Int J Pharm*. 2006;313:14-22.
- Huchon G, Magnussen H, Chuchalin A, Dymek L, Gonod FB, Bousquet J. Lung function and asthma control with beclomethasone and formoterol in a single inhaler. *Respir Med*. 2009;103:41-9.
- Nathan RA, D'Urzo A, Blazhko V, Kaiser K. Safety and efficacy of fluticasone/formoterol combination therapy in adolescent and adult patients with mild-to-moderate asthma: a randomised controlled trial. *BMC Pulm Med*. 2012;12:67.
- Corren J, Mansfield LE, Pertseva T, Blazhko V, Kaiser K. Efficacy and safety of fluticasone/formoterol combination therapy in patients with moderate-to-severe asthma. *Respir Med*. 2013;107:180-95.
- Pearlman DS, LaForce CF, Kaiser K. Fluticasone/formoterol combination therapy compared with monotherapy in adolescent and adult patients with mild to moderate asthma. *Clin Ther*. 2013;35:950-66.
- Pertseva T, Dissanayake S, Kaiser K. Superiority of fluticasone propionate/formoterol fumarate versus fluticasone propionate alone in patients with moderate-to-severe asthma: a randomised controlled trial. *Curr Med Res Opin*. 2013;29:1357-69.

22. Bodzenta-Lukaszyk A, Pulka G, Dymek A, Bumbacea D, Mclver T, Schwab B, et al. Efficacy and safety of fluticasone and formoterol in a single pressurized metered dose inhaler. *Respir Med.* 2011;105:674-82.
23. Bodzenta-Lukaszyk A, Dymek A, McAulay K, Mansikka H. Fluticasone/formoterol combination therapy is as effective as fluticasone/salmeterol in the treatment of asthma, but has a more rapid onset of action: an open-label, randomized study. *BMC Pulm Med.* 2011;11:28.
24. Bodzenta-Lukaszyk A, Buhl R, Balint B, Lomax M, Spooner K, Dissanayake S. Fluticasone/formoterol combination therapy versus budesonide/formoterol for the treatment of asthma: a randomized, controlled, non-inferiority trial of efficacy and safety. *J Asthma.* 2012;49:1060-70.
25. Bodzenta-Lukaszyk A, Van Noord J, Schroder-Babo W, McAulay K, Mclver T. 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.
26. Papi A, Price D, Sastre J, Kaiser K, Lomax M, Mclver T, et al. Efficacy of fluticasone propionate/formoterol fumarate in the treatment of asthma: a pooled analysis. *Respir Med.* 2015;109:208-17.
27. Mansur AH, Kaiser K. Long-term safety and efficacy of fluticasone/formoterol combination therapy in asthma. *J Aerosol Med Pulm Drug Deliv.* 2013;26:190-9.
28. Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios. Relvar Ellipta. Ficha técnica. 2014.
29. Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios. Symbicort Turbuhaler. Ficha técnica. 2014.
30. Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios. Foster Nexthaler. Ficha técnica. 2014.
31. Haughney J, Price D, Barnes NC, Virchow JC, Roche N, Chrystyn H. Choosing inhaler devices for people with asthma: current knowledge and outstanding research needs. *Respir Med.* 2010;104:1237-45.
32. Heyder J. Deposition of inhaled particles in the human respiratory tract and consequences for regional targeting in respiratory drug delivery. *Proc Am Thorac Soc.* 2004;1:31520.
33. Johal B, Howald M, Fischer M, Marshall J, Venthoye G. Fine particle profile of fluticasone propionate/formoterol fumarate versus other combination products: the DIFFUSE study. *Comb Prod Ther.* 2013;3:39-51.
34. Johal B, Murphy S, Tuohy J, Marshall J. Plume characteristics of two HFA-driven inhaled corticosteroid/long-acting beta2-agonist combination pressurized metered-dose inhalers. *Adv Ther.* 2015;32:567-79.
35. Scottish Medicines Consortium. Product Update. Fluticasone propionate and formoterol fumarate metered dose inhaler, 50 microgram/5 microgram, 125 microgram/5 microgram 250 microgram/10 microgram (Flutiform®) (No:736/11). 2012.
36. National Institute for Health and Clinical Excellence. Asthma: fluticasone/formoterol (Flutiform) combination inhaler. 2012.
37. Comité de Evaluación de Nuevos Medicamentos (Osakidetza). Fluticasona propionato/formoterol. Nuevo medicamento a examen. N° 224 · 2015. 2015.
38. Agència de Qualitat i Avaluació Sanitàries de Catalunya (AQUAS). Fluticasona propionato con formoterol en el tratamiento regular del asma. Informe d'avaluació comparada i dictamen PHF-APC* N.07/2015. 2015.
39. Centro Andaluz de Documentación e Información de Medicamentos. Fluticasona/Formoterol. Ficha de evaluación de medicamentos. 2015;(01). Disponible en: <http://dx.doi.org/10.11119/IEM2015-01>