



Ebaluazio txosten osoa:

www.osakidetza.euskadi.eus/cevime

 OSASUN ETA KONTSUMO SAILA
 DEPARTAMENTO DE SANIDAD
 Y CONSUMO

FLUTIKASONA FUROATO/BILANTEROLA ASMA tratatzeko

**Osagai bakarrak bereizita ematea ez dago baimenduta;
hortaz, ezin da asma modu mailakatuan tratatu**

Merkataritza izena eta aurkezpena:

Nahitaez deklaratu beharreko eszipientek: Laktosa

▼ RELVAR® ELLIPTA® (Glaxo Group Limited)

Medikamentua emateko baldintzak: Medikuen errezeta

92/22 µg inhalatzeko hauts (dosibakarra) 30 dosi + inhalagailua (51,52 €)

Merkaturatze-data: 2014ko iraila

184/22 µg inhalatzeko hauts (dosibakarra) 30 dosi + inhalagailua (51,52 €)

Ebaluazio-data: 2015eko martxoa

Flutikasona furoatoa/bilanterola (FF/BI) kortikosteroide inhalatu (KSI) baten eta iraupen luzeko β2 bronkodilatadore adrenergiko (LABA) baten konbinazioa da, dosi finkokoa, egunean behin hartzekoa, eta helduen eta 12 urteko edo gehiagoko nerabeen asma tratatzeko balio du, baimendutako indikazioan. BGBK tratatzeko ere baimendu da.

Bi printzipio aktiboetako bat ere ez da baimendu asma tratatzeko monoterapiari. Gainera, bilanterola printzipio aktibo berri bat da, eta hari buruzko informazio eta epe luzeko azterlan gutxiago ditugu, gehiago erabili izan diren beste LABA batzuekin alderatuz gero.

FF/BI 92/22 µg flutikasona propionatoa/salmeterolarekin alderatu da 24 asteko azterlan bakar batean, eta ez du frogatu hobea denik biriketako funtzioa hobetzeko. Ez dakigu zer eragin duen exazerbazioetan, ohiko tratamenduekin alderatuta. Ez dago daturik konparatzaile aktibo egokiaren (KSI/LABA terapia bikoitza) aurrean, dosi handiagorako.

FF/BI-ren epe luzeko segurtasuna ez dago ondo definituta. Orain arte ikusitako kontrako efektuen profila beste KSI/LABA konbinazio batzuen profilen antzekoa da. EMAk baimendu osteko azterlan bat eskatu du bere arrisku-planeari, FF/BI asmatikoetan erabiltzeari lotutako pneumonia-arriskuari buruzko informazio gehiago lortzeko.

Flutikasona furoatoa flutikasona propionatoa (beste konbinazio batzuetan erabiltzen da, eta monoterapia gisa) baino bost aldiz indartsuagoa da. Pazientearen maneiu klinikoak monoterapiara pasatzea eta kortikoide inhalatua aldatzea eskatzen badu, dosifikazioan akatsa egiteko arriskua dago.

Sendagai berriek kontrako ondorioak dituztela susmatuz gero, oso-oso garrantzitsua da Euskal Autonomia Erkidegoko Farmakozainketako Unitateari jakinaraztea. Txartel horia beteta egin dezakezu jakinarazpena. Bestela, OSABIDEren bitartez, edo Internet bidez, helbide honetan: <https://www.notificaram.es>

Hobekuntza
terapeutiko
handia

Hobekuntza
terapeutiko
apala

Ona da
egoera kon-
kretuetarako

**EZ DAKAR
HOBEKUNTZA
TERAPEUTIKORIK**

Ezin da balio-
etsi: informazio
urriegia

Idazkuntza Batzordea: Inigo Aizpurua, Maria Armendariz, Julia Fernández, Juan José García, Josu Ibarra, Itxasne Lekue, Eulali Mariñelarena, Carmela Mozo, Justo Múgica, Elena Olloquiegui, Isabel Porras, M^a Teresa Santamarta, Maria Torrecilla.



Fitxa hau Ebaluazio txosten zabalago baten laburpen gisa atera da. Ebaluazio hori interesatu guztien esku-menera dago web orrian edo eska daiteke Eskualdeko Farmazialariei edo MIEZ-en Tel. 945 01 92 66 e-mail: cevime-san@euskadi.eus

Kalifikazioa Andaluziako, Aragoiko, Euskal Herriko, Gaztela eta Leongo eta Kataluniako MBEBek batera eman dute. Hemen aurkezten den informazioa oraingo eskuragarri dagoen guztia da, baina etorkizunean jasan ditzake aldatetaz gertatzen diren aurrerakuntza zientifikoaren arabera.

INDIKAZIOA ETA POSOLOGIA⁷

Helduen eta 12 urteko edo gehiagoko nerabeen asmaren tratamendu erregularra, iraupen luzeko $\beta 2$ agonista baten eta inhalazio bidezko kortikosteroide baten konbinazioa ematea egokia denean (kortikosteroide inhalatuekin eta «nahi beste» emandako iraupen laburreko $\beta 2$ agonista inhalatuekin behar bezala kontrolatu ez diren pazienteek).

Sendagai honek laktosa du. **Kontraindikatura** dago galaktosarekiko jasanezintasuna, Lapp laktasaren eskasia edo glukosa nahiz galaktosaren xurgatze desegokia duten pazienteetan.

Gomendatutako jarraibidea: **FF/BI 92/22 μg -ren inhalazio bat egunean behin**, beti ordu berean. Ezin bada behar bezala kontrolatu, 184/22 μg -ra handitu daiteke dosia. Inhalatu ondoren, pazienteak ahoa urez garbitu behar du, irentsi gabe.

Pazientearen manei klinikoak monoterapiara pasatzea eta kortikoide inhalatua aldatzea eskatzen badu, kontuan izan flutikasona furoatoren 100 μg -ko eguneko dosi bat flutikasona propionatoaren 250 μg -ko eguneko bi dosiren baliokide dela.

Gutxiegitasun hepaticoa (arinetik larrira) duten pazienteetan, gehieneko dosia 92/22 μg da. Kontuz gaixotasun kardiobaskular larria duten pazienteetan; izan ere, ondorioak izan ditzake, esaterako, arritmia kardiakoak (takikardia suprabentrikularra eta estrasistolea).

ERAGINKORTASUN KLINIKOA

Gaur egun, bi printzipio aktiboetako ezein ez da baimendu asma tratatzeko monoterapiari. Gainera, bilanterola printzipio aktibo berri bat da eta horri buruzko informazio eta epe luzeko azterlan gutxiago ditugu, gehiago erabili izan diren iraupen luzeko beste $\beta 2$ agonista batzuekin (LABA) alderatuz gero.

Oinarritzko azterlanetako batean –iraupen aldagarrikoa izan zuen; 24 astetik gehienez ere 78 astera; paziente gehienak 52 astez tratatu ziren–, FF/BI 92/22 μg -ren eraginkortasuna ebaluatu zen FF 92 μg bidezko monoterapiaren aurrean. Ikusi zenez, FF/BI-rekin tratatutako pazienteetan, exazerbazio larria jasateko arriskua % 20 murriztu zen, FF-rekin tratatutako pazienteekin alderatuta.

Beste bi azterlan nagusiek aurrez aurre jarri zituzten FF/BI konbinazioaren bi dosi ezberdin eta plazeboa eta KSI monoterapiari (flutikasona furoatoa (FF): 92 eta 184 μg ; flutikasona propionatoa (FP): 500 μg)^{2,11}.

Konbinazioaren dosi txikiarekin egindako azterlanean, ez zen estatistikoki esanguratsua izan daitekeen ezberdintasunik ikusi FF/BI-ren eta FF 92 μg -ren bidezko monoterapiaren artean. Dosi handiagoan, estatistikoki esanguratsuak eta klinikoki garrantzitsuak diren ezberdintasunak ikusi ziren biriken funtzioan, aurrez aurre jarri zirenean FF/BI eta FF eta FP monoterapiari¹¹.

FF/BI 92/22 μg flutikasona propionatoa/salmeterolarekin alderatu da 24 asteko azterlan bakar batean, eta ez du frogatu hobea denik biritaketako funtzioa hobetzeko. Ez dakigu zer eragin duen exazerbazioetan, ohiko tratamenduekin alderatuta.

Ez dago daturik konparatzaile aktibo egokiaren (KSI/LABA terapia bikoitza) aurrean, dosi handiagorako.

SEGURTASUNA^{7,8}

Oro har, FF/BI-ren segurtasun-profila antzekoa izan zen bi indikazioetan –asma eta BGBK–, pneumonia eta hausturak salbu; horiek gehiago ikusi dira BGBK duten pazienteetan. Asma duten pazienteen 11 azterlanen analisi batean, pneumonia/1.000 paziente-urte intzidentzia 18,4 izan zen FF/BI 184/22 μg -rako, 9,6 FF/BI 92/22 μg -rako eta 8,0 plazeborako. Hausturei dagokienetz, intzidentzia % 1etik beherakoa izan zen, eta traumatismoari lotuta zeuden.

EMAren arrisku-planak hauek hartzen ditu barne: pneumonia, ondorio kardiobaskular larriak, ondorioak hezur eta begietan, atzerapenak haurren hazkuntzan eta hipersentikortasuna.

TERAPEUTIKAN DUEN TOKIA

Jardun klinikoaren gidek gomendatzen dutenez, iraupen laburreko $\beta 2$ hartzailearen agonista adrenergikoak erabili behar dira, nahi beste, erreskate-sendagai gisa maila terapeutikoetako bakoitzean^{1,a}. Tratamendu farmakologiko hori jarraitu behar dute noizbehinka eta egunez sintoma arinak dituzten pazienteek (lehen maila).

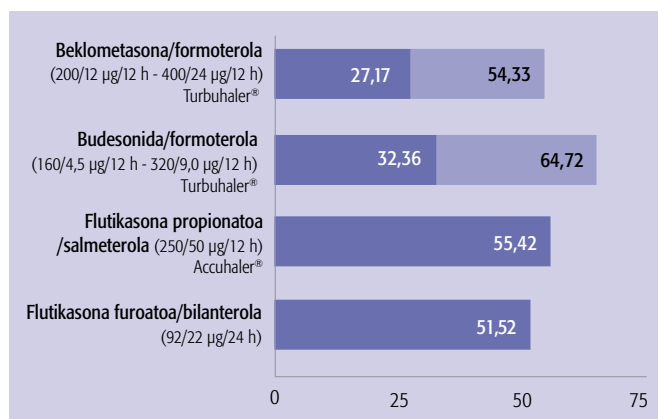
Exazerbazio larriak edo exazerbazioak maiz izaten dituztenetan, dosi txiki kortikosteroide inhalatuak (KSI) modu erregularrean

(bigarren maila) sartu behar diren balioetsi behar da. KSI-ren dosi txikiaren bidez, kontrola ez bada egokia, LABA bat gehitzea gomendatzen da, dela gailu berean, dela bereizita (hirugarren maila). LABA delakoak terapia osatzeko sendagaiak dira, eta gaueko asma, sintomak, biriken funtzioa eta gaixotasunaren areagotzeak hobetzen dituzte^{1,a}. Maila horretan, beste aukera bat litzateke KSI-ren dosia handitzea, harik eta tratamendua optimizatu arte^b. KSI-ren dosi ertain-altuak eta LABA bat bateratzea laugarren maila da, eta aurretik tratamenduren batekin kontrolatu ez dituzten pazienteetan erabili behar da.

Ebaluatutako bateratzea asma tratatzeko baimendutako dosi finkoetan emandako KSI/LABA-ren laugarren konbinazioa da. Flutikasona propionatoa/salmeterolarekin alderatutako azterlan baka-rean, FF/BI-k ez du frogatu hobea denik biriken funtzioa hobetzeko. Segurtasun-profila gainerako KSI/LABA konbinazioen profilen antzekoa da. Konbinazio hori hauts lehorren inhalatzailearen bidez ematen da –hiru urratsetan erabiltzen da, eta kontagailu multidosi bat du– eta egunean behin ematen da. Horrek atxikimendua hobetzea ekar dezake, baina oraindik ez da halakorik frogatu. Osagaietako ezein ez da baimendu asma tratatzeko monoterapiari. Horrek, bada, tratamendu mailakatua zaildu dezake, bai eta pazientearen manei kliniko ere. Hori horrela, maila terapeutikoan jaitsi eta KSI bat monoterapiari erabili behar bada, aldatu egin behar dira bai inhalatzeko teknika, bai dosifikazioa.

FF/BI KSI/LABAren konbinazio finkoetako bat da, asma tratatzeko erabiltzen dena. Bere eraginkortasuna eta segurtasuna zalantzan daude, eta hori erabiltzeak paziente asmatikoaren manei kliniko zaildu dezake. Dagoeneko erabiltzen diren konbinazioen aldean abantailarik ez duenez, eskuragarri dauden konbinazioak erabiltzea gomendatzen da, gehiago erabili baitira.

TRATAMENDUAREN KOSTUA/ 30 EGUN (€)



FF/BI 92/22 μg -ren eta batez besteko dosietan emandako KSI/LABA-ren alternatiben kostuen arteko alderaketa. Botplus, 2015eko apirila.

Bibliografia osagarria

- Guía de práctica clínica sobre asma. Osakidetza. Servicio Vasco de Salud; 2005.
- GEMA (Guía Española del Manejo del Asma). Arch Bronconeumol. 2009;45(supl 7):2-35.
- Bleecker ER, Lotvall J, O'Byrne PM, Woodcock A, Busse WW, Kerwin EM, et al. Fluticasone Furoate-Vilanterol 100-25 mcg Compared with Fluticasone Furoate 100 mcg in Asthma: A Randomized Trial. J Allergy Clin Immunol Pract. 2014;2(5):553-61.

FLUTIKASONA FUROATO/BILANTEROLAri buruzko
IRITZI TERAPEUTIKOA AGERTZEKO TXOSTENA, PT/V1/18032015
<http://www.aemps.gob.es/medicamentosUsoHumano/informesPublicos/home.htm>



Informe de evaluación completo:
www.osakidetza.euskadi.eus/cevime



FUROATO DE FLUTICASONA/VILANTEROL en ASMA

Los monocomponentes no están autorizados por separado con lo que no es posible un tratamiento escalonado del asma

Nombre comercial y presentación:

▼ **RELVAR® ELLIPTA®** (Glaxo Group Limited)

92/22 µg polvo para inhalación (unidosis) 30 dosis + inhalador (51,52 €)

184/22 µg polvo para inhalación (unidosis) 30 dosis + inhalador (51,52 €)

Excipiente declaración obligatoria: Lactosa

Condiciones de dispensación: Receta médica

Fecha de comercialización: Septiembre 2014

Fecha de evaluación: Marzo 2015

Furoato de fluticasona/vilanterol (FF/VI) es una combinación a dosis fijas de un corticosteroide inhalado (CSI) y un broncodilatador β_2 adrenérgico de larga duración (LABA), que se administra una vez al día, para el tratamiento regular del asma en adultos y adolescentes ≥ 12 años de edad en la indicación autorizada. También se ha autorizado para el tratamiento de EPOC.

Ninguno de los dos principios activos ha sido autorizado en monoterapia para el tratamiento del asma. Además, vilanterol es un nuevo principio activo del que se dispone de menos información y estudios a largo plazo respecto a otros LABA con mayor experiencia de uso.

FF/VI 92/22 µg se ha comparado frente a propionato de fluticasona/salmeterol en un único estudio de 24 semanas, donde no ha demostrado ser superior en la mejora de la función pulmonar. Se desconoce su efecto sobre las exacerbaciones respecto al tratamiento habitual. No hay datos disponibles frente a comparador activo adecuado (doble terapia CSI/LABA) para la dosis mayor.

La seguridad de FF/VI a largo plazo no está bien definida. El perfil de efectos adversos observado hasta el momento es similar al de otras combinaciones CSI/LABA. La EMA ha solicitado en su plan de riesgos un estudio post-autorización para ampliar la información sobre el riesgo de neumonía asociado al uso de FF/VI en pacientes asmáticos.

Furoato de fluticasona es 5 veces más potente que propionato de fluticasona (empleado en otras combinaciones y como monoterapia). Cuando el manejo clínico del paciente requiera pasar a monoterapia y cambiar de corticoide inhalado existe el riesgo de error de dosificación.

Es de gran importancia que se notifiquen a la Unidad de Farmacovigilancia del País Vasco las sospechas de reacción adversa a los nuevos medicamentos. La notificación se puede realizar rellenando la tarjeta amarilla o a través de OSABIDE o por vía electrónica: <https://www.notificaRAM.es>

Importante
mejora
terapéutica

Modesta
mejora
terapéutica

Aporta en
situaciones
concretas

**NO SUPONE
UN AVANCE
TERAPÉUTICO**

No valorable:
información
insuficiente

Comité de redacción: Iñigo Aizpuru, María Armendariz, Julia Fernández, Juan José García, Josu Ibarra, Itxasne Lekue, Eulali Mariñelarena, Carmela Mozo, Justo Múgica, Elena Olloquiegui, Isabel Porras, M^a Teresa Santamarta, María Torrecilla.



Esta Ficha «Nuevo medicamento a examen» se ha extraído como resumen de un Informe de Evaluación más extenso, que está a disposición de toda persona interesada en la web. También se puede solicitar a los Farmacéuticos de Comarca, o bien al CEVIME. Tel. 945 01 92 66 - e-mail: cevime-san@euskadi.eus

En esta evaluación han participado: Andalucía, Aragón, Castilla y León, Cataluña y País Vasco. La información que aquí se presenta es la disponible hasta el momento y es susceptible de modificaciones futuras en función de los avances científicos que se produzcan.

INDICACIÓN Y POSOLOGÍA³

Tratamiento regular del asma en adultos y adolescentes ≥ 12 años, cuando la administración de la combinación de un agonista β_2 de acción prolongada y un corticosteroide por vía inhalatoria sea apropiada (pacientes no controlados adecuadamente con corticosteroides inhalados y agonistas β_2 inhalados de acción corta administrados «a demanda»).

Este medicamento contiene lactosa. **Contraindicado** en pacientes con intolerancia a la galactosa, insuficiencia de lactasa de Lapp o malabsorción de glucosa o galactosa.

La pauta recomendada es de una inhalación de FF/VI 92/22 μg una vez al día a la misma hora cada día. Si no se consigue un control adecuado, se puede aumentar la dosis a 184/22 μg . Tras la inhalación el paciente debe aclararse la boca con agua, sin tragarla.

Si el manejo clínico del paciente requiere pasar a monoterapia y cambiar de corticoide inhalado, tener en cuenta que una dosis diaria de 100 μg de furoato de fluticasona equivale aproximadamente a 250 μg de propionato de fluticasona dos veces al día.

En pacientes con insuficiencia hepática de moderada a grave la dosis máxima es de 92/22 μg . Precaución en pacientes con enfermedad cardiovascular grave, ya que se pueden observar efectos como arritmias cardíacas (taquicardia supraventricular y extrasístoles).

EFICACIA CLÍNICA

Actualmente ninguno de los dos principios activos ha sido autorizado en monoterapia para el tratamiento del asma. Además, vilanterol es un nuevo principio activo del que se dispone de menos información y estudios a largo plazo respecto a otros agonistas β_2 de acción prolongada (LABA) con mayor experiencia de uso.

En uno de los estudios pivotaes, de duración variable (desde 24 semanas hasta un máximo de 78; la mayoría de los pacientes fueron tratados 52 semanas), se evaluó la eficacia de FF/VI 92/22 μg frente a monoterapia con FF 92 μg . En los pacientes tratados con FF/VI, se observó una reducción del 20% en el riesgo de experimentar una exacerbación grave respecto a los pacientes tratados con FF.

Los otros dos estudios principales evaluaron la eficacia de dos dosis diferentes de la combinación FF/VI frente a placebo y CSI en monoterapia (furoato de fluticasona (FF): 92 y 184 μg ; propionato de fluticasona (PF): 500 μg)^{6,11}.

En el estudio con la dosis menor^c de la combinación no se observaron diferencias estadísticamente significativas entre FF/VI y la monoterapia con FF 92 μg . Para la dosis mayor, se observaron diferencias estadísticamente significativas y clínicamente relevantes en la función pulmonar cuando se comparó FF/VI con FF y PF en monoterapia¹¹.

FF/VI 92/22 μg se ha comparado frente a propionato de fluticasona/salmeterol en un único estudio de 24 semanas, donde no ha demostrado ser superior en la mejora de la función pulmonar. Se desconoce su efecto sobre las exacerbaciones respecto al tratamiento habitual.

No hay datos disponibles frente a comparador activo adecuado (doble terapia CSI/LABA) para la dosis mayor.

SEGURIDAD^{7,8}

En general, el perfil de seguridad de FF/VI en las dos indicaciones, –asma y EPOC– fue similar, a excepción de la neumonía y las fracturas, que fueron observadas con mayor frecuencia en pacientes con EPOC. En un análisis integrado de 11 estudios de pacientes con asma, la incidencia de neumonía/1.000 pacientes-año fue de 18,4 para FF/VI 184/22 μg , 9,6 para FF/VI 92/22 μg y 8,0 para placebo. Respecto a las fracturas, la incidencia fue inferior al 1% y asociadas a traumatismo.

El plan de riesgos de la EMA incluye: neumonía, efectos cardiovasculares graves, efectos a nivel óseo y ocular, retraso en el crecimiento de niños e hipersensibilidad.

LUGAR EN TERAPÉUTICA

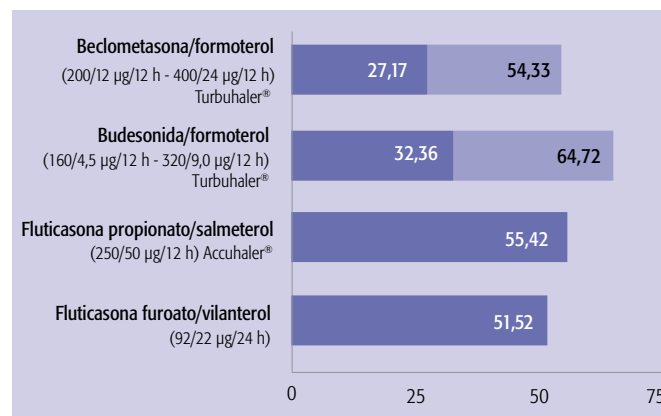
Las guías de práctica clínica recomiendan la utilización de agonistas adrenérgicos del receptor β_2 de acción corta a demanda como medicación de rescate en cada uno de los escalones terapéuticos^{1,a}. Estos fármacos constituyen el tratamiento farmacológico de pacientes con síntomas diurnos ocasionales y leves (primer escalón).

En pacientes con exacerbaciones graves o frecuentes, se debe valorar la introducción de corticosteroides inhalados (CSI) a dosis bajas de forma regular (segundo escalón). Si el control no es adecuado con una dosis baja de CSI, se recomienda añadir un LABA, en un mismo dispositivo o por separado (tercer escalón). Los LABA son fármacos de elección como terapia añadida que mejoran el control del asma nocturno, los síntomas, la función pulmonar y las agudizaciones de la enfermedad^{1,a}. Otra opción en este nivel sería incrementar la dosis del CSI hasta optimización del tratamiento^b. La asociación de dosis medias-altas de un CSI con un LABA constituye el cuarto escalón y debe utilizarse en pacientes no controlados con el tratamiento anterior.

La asociación evaluada es la cuarta combinación de CSI/LABA a dosis fijas autorizada para el tratamiento del asma. En el único estudio realizado frente a propionato de fluticasona/salmeterol, FF/VI no ha conseguido demostrar ser superior en términos de mejora de la función pulmonar. El perfil de seguridad es similar al del resto de combinaciones CSI/LABA. La administración de la combinación se realiza mediante el dispositivo inhalador de polvo seco, de utilización en tres pasos y con un contador multidosis, que se administra una vez al día, lo que podría suponer una mejora en la adherencia aunque ésta aún no ha sido demostrada. Ninguno de los componentes ha sido autorizado en monoterapia para el tratamiento del asma, lo que podría dificultar el tratamiento escalonado y por tanto el manejo clínico del paciente. De esta manera, cuando sea necesario bajar de escalón terapéutico y emplear un CSI en monoterapia, se deberían modificar tanto la técnica inhalatoria como la dosificación.

FF/VI es otra combinación fija más de un CSI/LABA, disponible para el tratamiento del asma. Presenta incertidumbres relacionadas con su eficacia y seguridad y su uso podría dificultar el manejo clínico del paciente asmático. Dado que no aporta ventajas frente a las asociaciones ya existentes, se recomienda continuar utilizando las combinaciones ya disponibles y con mayor experiencia de uso.

COSTE TRATAMIENTO/30 DÍAS (€)



Comparativa de coste de FF/VI 92/22 μg frente a las alternativas de CSI/LABA a dosis medias. Botplus Abril 2015.

Bibliografía adicional

- Guía de práctica clínica sobre asma. Osakidetza. Servicio Vasco de Salud; 2005.
- GEMA (Guía Española del Manejo del Asma). Arch Bronconeumol. 2009;45(supl 7):2-35.
- Bleecker ER, Lotvall J, O'Byrne PM, Woodcock A, Busse WW, Kerwin EM, et al. Fluticasona Furoate-Vilanterol 100-25 mcg Compared with Fluticasona Furoate 100 mcg in Asthma: A Randomized Trial. J Allergy Clin Immunol Pract. 2014;2(5):553-61.

Las referencias bibliográficas están disponibles en el INFORME DE POSICIONAMIENTO TERAPÉUTICO FLUTICASONA-VILANTEROL-PT/V1/18032015 en: <http://www.aemps.gob.es/medicamentosUsoHumano/informesPublicos/home.htm>