

Dictamen

Beclometasona / formoterol

Nom comercial

Foster[®] solució per a inhalació, envàs de pressió
100/6 mcg/pulsacions, envàs de 120 pulsacions
Formodual[®] solució per a inhalació, envàs de pressió
100/6 mcg/pulsacions, envàs de 120 pulsacions

Composició

Dipropionat de beclometasona/fumarat de formoterol
Excipients de declaració obligatòria: etanol anhidre

Procediment i data d'autorització

Reconeixement mutu, maig 2007

Laboratori:

Chiesi España, SA

Pfizer, SA

Fàrmacs comparadors:

Budesonida/fumarat de formoterol
Propionat de fluticasona/xinafoat de salmeterol

Data d'avaluació

Juliol, 2009

Qualificació del CANM: No aplicable

Explicació de la qualificació. Per tractar-se d'una associació en dosis fixes de fàrmacs amb una àmplia experiència d'ús, l'avaluació del grau d'innovació de l'associació no és l'objectiu principal. En canvi, sí que té importància avaluar la seva PERTINÈNCIA.

Després de realitzar l'avaluació comparativa de l'associació dipropionat de beclometasona/fumarat de formoterol hidrofluoroalca (BDP-HFA/FF), respecte als fàrmacs comparadors segons l'anàlisi de l'evidència científica publicada fins a aquest moment, el Comitè recomana:

Continuar utilitzant el tractament habitual, ja que en el nostre país no està comercialitzada la BDP- HFA amb la tècnica Modulite[®]

Lloc en la terapèutica. Els objectius del tractament farmacològic de l'asma són el control de tots els símptomes (inclosos els símptomes nocturns i els de l'asma induïda per l'exercici), la prevenció de les crisis i l'assoliment de la millor funció pulmonar possible, amb els mínims efectes adversos.

El tractament de l'asma s'estableix sobre la base de la gravetat, raó per la qual és esglaonat. S'ha d'iniciar el tractament a l'esglaó que es considera més apropiat per a cada pacient, pujant d'esglaó si és necessari i baixant-ne quan el control sigui l'adequat. Actualment, les guies de pràctica clínica recomanen que si els símptomes de l'asma persisteixen amb una dosi estàndard de corticoide inhalat, el fet d'afegir-hi un agonista del receptor adrenèrgic β_2 d'acció prolongada, pautat diàriament, millora el control de la malaltia. Les associacions poden ser útils en pacients amb asma estable, sempre que l'inhalador amb l'associació s'ajusti a les necessitats de cada medicament separatament.

A l'Estat espanyol no està comercialitzada la beclometasona-HFA en monoteràpia amb la tècnica *Modulite[®]*, la qual cosa suposa un desavantatge en aquesta patologia, ja que l'asma és una malaltia dinàmica amb un tractament esglaonat, que pot evolucionar tant cap a l'esglaó superior com cap a l'inferior i, en ambdós casos, s'hauria d'utilitzar la beclometasona en monoteràpia. **En el cas de la nova associació, la necessitat d'emprar només beclometasona requeriria un canvi tant de la tècnica inhalatòria com de la dosificació. Per aquests motius, la nova associació en la indicació autoritzada no seria pertinent en el nostre país.**

El nou medicament, pel fet d'estar constituït per partícules extrafines, presenta una major distribució i penetració a les vies aèries menors, cosa que podria ocasionar que passés una quantitat superior de medicament a la via sistèmica i s'incrementessin els efectes adversos dels seus components. La curta durada dels estudis que s'han dut a terme no permeten confirmar actualment aquest aspecte.

El CANM resta obert a posteriors revisions si sorgeix nova evidència que ho faci necessàries.

Teniu a la vostra disposició un informe més extens d'avaluació de l'associació dipropionat de beclometasona/fumarat de formoterol hidrofluoroalca (BDP-HFA/FF), del qual s'ha extret aquest dictamen. El podeu demanar al coordinador de farmàcia del vostre Servei d'Atenció Primària o consultar la web de l'ICS: <http://www.gencat.net/ics/professionals/medicaments.htm>

RESUM DE LES PRINCIPALS CARACTERÍSTIQUES FARMACOLÒGIQUES DEL NOU MEDICAMENT

Indicacions aprovades

Tractament habitual de l'asma en:

- pacients mal controlats amb corticosteroides inhalats (administrats com a tractament de fons) i agonistes del receptor adrenèrgic β_2 d'acció curta administrats "a demanda".
- pacients ben controlats amb corticosteroides inhalats i agonistes del receptor adrenèrgic β_2 d'acció prolongada.

L'associació dipropionat de beclometasona/fumarat de formoterol hidrofluoroalca 134a amb la tècnica Modulite® (BDP-HFA/FF) no està indicada en el tractament inicial de l'asma, ja que prèviament la dosi dels dos components ha d'individualitzar-se i ajustar-se a cada pacient. Tampoc ha d'utilitzar-se com a medicació de rescat en els atacs aguts d'asma.

Mecanisme d'acció

Cadascun dels fàrmacs d'aquesta associació presenta mecanismes d'acció diferents. La beclometasona presenta activitat antiinflamatòria i immunosupressora que provoca una reducció de la inflamació i de la hiperactivitat bronquial, mentre que el formoterol relaxa el múscul llis bronquial en pacients amb obstrucció reversible de les vies respiratòries. Aquest efecte broncodilatador té un inici d'acció ràpid (1-3 minuts després de la inhalació) i es manté fins a 12 hores després de la inhalació d'una sola dosi.

Posologia i forma d'administració

Dosis recomanades per a adults a partir de 18 anys: 1-2 inhalacions de BDP-HFA 100 mcg/FF 6 mcg, dues vegades al dia. La dosi diària màxima és de 4 inhalacions al dia.

La BDP-HFA amb la tècnica *Modulite*® s'allibera en forma de partícules ultrafines que li confereixen major biodisponibilitat que el clorofluorocarboni de beclometasona (BDP-CFC) tradicional. Per les característiques de la seva formulació, **100 mcg de BDP-HFA equivalen a 250 micrograms de BDP-CFC**. Aquest punt ha de ser tingut en compte si el pacient passa a utilitzar beclometasona en monoteràpia, ja que en el nostre país solament està comercialitzada la beclometasona-CFC en cartutx pressuritzat (*Beclio Asma*®, *Becloforte*®, *Becotide*®) i no es disposa de BDP-HFA, tècnica *Modulite*®, sense que estigui associada a formoterol.

L'associació BDP-HFA/FF no s'ha d'utilitzar amb cambra d'inhalació, segons la fitxa tècnica.

Dades d'eficàcia

S'han dut a terme tres assajos clínics controlats, doblement cecs i de curta durada per avaluar l'associació BDP-HFA/FF:

- El primer va avaluar la no inferioritat de BDP-HFA (400 mcg)/FF (24 mcg) respecte de l'associació budesonida (800 mcg)/fumarat de formoterol (24 mcg), (BUD/FF), pols seca, Turbuhaler®, en pacients amb asma moderada-greu i una durada de 12 setmanes. La variable principal de l'estudi va ser el flux expiratori màxim, *Peak Expirating Flow* (PEF), matutí, abans d'administrar la dosi; la diferència entre les mitjanes en aquesta variable al final de l'estudi no va ser significativa [0,49 L/min; interval de confiança (IC): 95 % -11,9: 12,9], sent el límit preespecificat de no inferioritat de -20ml/L.

- Un segon assaig clínic va avaluar la no inferioritat de l'associació de BDP-HFA (400 mcg)/FF (24 mcg), respecte de l'associació de propionat de fluticasona (500 mcg)/xinafoat de salmeterol (100 mcg) pressuritzat (FP/S). La durada de l'estudi i la variable principal van ser les mateixes que en l'assaig clínic anterior. La diferència de les mitjanes entre els dos grups al final de l'estudi va ser de -3,32 L/min (IC: 95 % -17,9: 11,3), cosa que va mostrar la no inferioritat del fàrmac avaluat.

- El tercer assaig aleatori va ser dissenyat amb tres braços. Es va avaluar la no inferioritat de BDP-HFA (400 mcg)/FF (24 mcg) en associació fixa, respecte de BDP-CFC (1.000 mcg) pressuritzat + FF 24 mcg, càpsula d'inhalació Aerolizer®, administrats separatament. D'altra banda, es va avaluar la superioritat de la nova

associació BDP-HFA (400 mcg)/FF (24 mcg), respecte de BDP/CFC (1.000 mcg). Quant a l'anàlisi de no inferioritat, es va demostrar que no havia diferències entre ambdós tractaments (diferència de les mitjanes de PEF matutí: 7,3; IC: 95 %: -6, 29: 20,82). L'associació BDP-HFA/FF va ser superior a BDP/CFC en les variables estudiades, tal com es podia esperar per assaigs duts a terme prèviament amb les associacions de corticoides/agonistes del receptor adrenèrgic β_2 , respecte a corticoides en dosis altes en monoteràpia.

Dades de seguretat

• Reaccions adverses

Les reaccions adverses de BDP-HMA/FF no han estat diferents de les de cada un dels components separatament que formen aquesta associació.

De les reaccions adverses observades s'atribueixen al formoterol: hipopotassèmia, cefalea, tremolors, palpitations, tos, espasmes musculars i prolongació de l'interval QT corregit (QTc) i a la beclometasona: infeccions fúngiques orals, candidiasi oral, disfonia i irritació de gola. Els corticoides inhalats poden produir efectes sistèmics sobretot si s'administren en dosis altes (> 1.000 mcg/dia de BDP-CFC) i durant períodes de temps prolongat.

• Contraindicacions

El fàrmac està contraindicat si hi ha hipersensibilitat a qualsevol dels seus components.

• Precaucions

Ha d'utilitzar-se amb precaució en pacients amb cardiopaties, hipopotassèmia no tractada, tirotoxicosi, feocromocitoma, diabetis *mellitus* o tuberculosi pulmonar.

• Interaccions amb aliments i medicaments

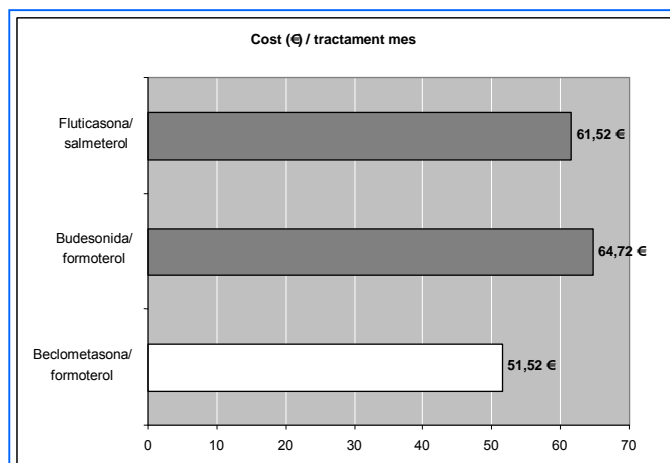
Tot i que els nivells plasmàtics dels corticoides inhalats són molt baixos, no es poden descartar possibles interaccions amb fàrmacs inhibidors de l'enzim CYP3A4.

L'efecte del formoterol pot disminuir per l'ús concomitant de beta-blocadors (inclosos els col·liris). El tractament concomitant amb quinidina, disopiràmida, procaïnàmida, fenotiazines, antihistamítics, inhibidors de la monoamino-oxidasa (MAO) i antidepressius tricíclics poden perllongar l'interval QTc i augmentar el risc d'arítmies ventriculars. El tractament concomitant amb derivats de xantina, esteroides o diürètics pot potenciar un possible efecte hipopotassèmic dels agonistes, cosa que pot augmentar el risc de arítmies en pacients tractats amb glucòsids digitàlics. Pel seu contingut en etanol, existeix un potencial teòric d'interacció en pacients especialment sensibles que prenguin disulfiram o metronidazole.

• Utilització en grups especials

En infants i menors de 18 anys no està recomanat el seu ús. No hi ha dades disponibles per a aquesta població. No és necessari ajustar la dosi en ancians. No es disposa de dades per a la seva ocupació en pacients amb insuficiència renal o hepàtica.

Especialitats	Laboratori // Preu
Foster [®] solució per a inhalació, envàs de pressió 100/6 mcg/pulsacions, envàs de 120 pulsacions	Chiesi // 51,52 €
Formodual [®] solució per a inhalació, envàs de pressió 100/6 mcg/pulsacions, envàs de 120 pulsacions	Pfizer // 51,52 €



Aquesta avaluació ha estat revisada per la Fundació Institut Català de Farmacologia (FICF) i per l'Agència d'Avaluació de Tecnologia i Recerca Mèdiques (AATRM).

Per a la seva realització s'ha seguit el procediment normalitzat de treball del Comitè Mixt d'Avaluació de Nous Medicaments (CmENM) d'Andalusia, País Basc, Institut Català de la Salut, Aragó i Navarra.

Bibliografia

Fitxa tècnica del producte.

Leach CL, Davidson PJ, Boudreau RJ. *Improved airway targeting with the CFC-free HFA-beclomethasone metered dose inhaler compared with CFC-beclomethasone*. Eur Respir J 1998; 12: 1.346-1.353.

Leach CL, Davidson PJ, Hasselquist BE, Boudreau RJ. *Lung Deposition of Hydrofluoroalkane-Hydrofluoroalkane-134a Beclomethasone Is Greater Than That of Chlorofluorocarbon Fluticasone and Chlorofluorocarbon Beclomethasone*. Chest 2002; 122: 510-516.

Papi A, Paggiaro PL, Nicolini G, Vignola AM, Fabbri LM and (ICAT SY) study group. *Beclomethasone/formoterol versus Budosenide/formoterol combination therapy in asthma*. Eur Respir 2007; 29: 682-689.

Papi A, Paggiaro PL, Nicolini G, Vignola AM and Fabbri LM. *Beclomethasone/formoterol vers fluticasone/salmeterol inhaled in moderate to severe asthma*. Allergy 2007; 62:1.182-1.188.

Huchon G, Magnussen H, Chuchalin A, Dymek L, Bonnet Gonod F, Bousquet J. *Lung function and asthma control with beclomethasone and formoterol in a single inhaler*. Respiratory Medicine 2009; 106: 41-49.

Guía de práctica clínica sobre asma. Osakidetza, Servicio Vasco de Salud.

Global Strategy for Asthma Management and prevention. National Institutes of Health. National Herat, lung and Blood Institut. Revised 2008. Disponible a: www.ginasthma.com