

## RESUMEN DE LAS CARACTERÍSTICAS DEL PRODUCTO

<b>Nombre del producto:</b>	SYMBICORT® RAPIHALER 80/4,5
<b>Forma farmacéutica:</b>	Suspensión para inhalación oral presurizada.
<b>Fortaleza:</b>	80µg/4.5µg
<b>Presentación:</b>	Estuche por un frasco de AL presurizado con 120 inhalaciones.
<b>Titular del Registro Sanitario, país:</b>	ASTRAZENECA AG, Zug, Suiza.
<b>Fabricante, país:</b>	ASTRAZENECA DUNKERQUE PRODUCTION, Dunquerque, Francia.
<b>Número de Registro Sanitario:</b>	M-09-069-R03
<b>Fecha de Inscripción:</b>	9 de abril de 2009
<b>Composición:</b>	
Cada inhalación contiene:	
Budesonida micronizada	80,0 µg
Fumarato de formoterol dihidratado micronizado	4,5 µg
<b>Plazo de validez:</b>	24 meses
<b>Condiciones de almacenamiento:</b>	Almacenar por debajo de 30 °C.

### Indicaciones terapéuticas:

Asma

Pacientes con enfermedad obstructiva de las vías respiratorias, como asma bronquial, donde está indicado el uso de la terapia combinada con glucocorticoide inhalado y broncodilatador si solo los glucocorticoides inhalados a dosis bajas no son suficientes.

Enfermedad pulmonar obstructiva crónica (EPOC): Symbicort Rapihaler 160/4.5 está indicado para el tratamiento sintomático de mantenimiento de pacientes con enfermedad pulmonar obstructiva crónica severa (FEV1<50%) con síntomas frecuentes e historia de exacerbaciones.

### Contraindicaciones:

Hipersensibilidad conocida a los principios activos Budesonida o Formoterol, o a cualquiera de los excipientes.

Taquiarritmia, bloqueo auriculoventricular de tercer grado.

### Advertencias especiales y precauciones de uso:

Se debe indicar a los pacientes que lleven su medicación de rescate con ellos en todo momento en caso de un ataque agudo de asma. Se debe indicar al paciente que consulte a un médico o al hospital más cercano en caso de disnea que empeora rápidamente, si las inhalaciones adicionales no conducen rápidamente a una mejora suficiente. El aumento en el uso de broncodilatadores de acción corta indica un empeoramiento de la enfermedad subyacente y requiere una realineación de la terapia. Si el tratamiento con Symbicort Rapihaler resulta ineficaz o si se requieren más inhalaciones que la dosis más alta recomendada, se debe considerar una evaluación médica. El deterioro repentino y

progresivo del asma puede poner en peligro la vida y el paciente debe recibir tratamiento médico inmediato. Si es necesario, se debe administrar un glucocorticoide inhalado u oral adicional en esta situación. Si ocurre una infección, está indicada la terapia con antibióticos. Los datos de un gran estudio estadounidense controlado con placebo, que investigó la seguridad del salmeterol, otro agonista beta<sub>2</sub> de acción prolongada, o placebo además de la terapia habitual para el asma, mostraron que se observó una mayor tasa de muertes relacionadas con el asma en pacientes tratados con salmeterol que en pacientes tratados con placebo (13/13.176 [0,10%] frente a 3/13.179 [0,02%]). Sin embargo, no existen estudios para determinar la incidencia de muertes relacionadas con el asma en pacientes tratados con Formoterol, uno de los principios activos de Symbicort Rapihaler. Sin embargo, es posible que el aumento del riesgo de muerte relacionada con el asma, que se observó durante el tratamiento con salmeterol, represente un efecto de clase de agonistas beta<sub>2</sub> de acción prolongada, incluido el Formoterol.

Se debe indicar a los pacientes que lleven su medicación de rescate con ellos en todo momento. El tratamiento con Symbicort Rapihaler no debe iniciarse para tratar una exacerbación grave. Para minimizar el riesgo de aftas orofaríngeas, los pacientes deben enjuagarse bien la boca con agua después de cada dosis de mantenimiento.

Se debe tener precaución en pacientes con cirrosis hepática (ver «Instrucciones especiales de dosificación» y «Cinética en situaciones específicas»).

Al igual que con otros tipos de terapia inhalatoria, debe recordarse que pueden ocurrir broncoespasmos paradójicos, acompañados de mayores dificultades respiratorias y sibilancias inmediatamente después de la administración. En este caso, se debe interrumpir el tratamiento con Symbicort Rapihaler e iniciar una terapia alternativa.

Budesonida: Pueden ocurrir reacciones adversas sistémicas con corticosteroides inhalados, especialmente cuando se administran a dosis altas. Sin embargo, tales reacciones adversas son menos propensas a ocurrir que con los esteroides orales. Las posibles reacciones adversas sistémicas incluyen el síndrome de Cushing, así como la supresión de la función adrenocortical con episodios hipoglucemiantes, retraso del crecimiento en niños y adolescentes, disminución de la densidad mineral ósea, catarata y glaucoma. Por lo tanto, es importante que la dosis de esteroide inhalado se ajuste a la dosis efectiva más baja a la que se pueda mantener un control efectivo.

Los estudios clínicos y los metaanálisis indican que el tratamiento de la EPOC con corticosteroides inhalados puede aumentar el riesgo de neumonía. Por lo tanto, el médico debe estar alerta, ya que los síntomas clínicos de la neumonía y la exacerbación de la EPOC a menudo se superponen.

Cambio para pacientes en terapia con esteroides orales: Al cambiar de la terapia esteroide sistémica a la terapia inhalada con Symbicort Rapihaler, se requiere un seguimiento estrecho de la aparición de signos de insuficiencia suprarrenal. Para pacientes que previamente necesitaban administración de corticosteroides altas como medicación de rescate o que tomaban corticosteroides inhalados durante períodos prolongados con la dosis más alta recomendada, también puede haber riesgo de insuficiencia adrenal. Por lo tanto, debe tenerse precaución al cambiar a Symbicort Rapihaler. El medicamento esteroide oral o parenteral debe reducirse durante el tratamiento concomitante con Symbicort Rapihaler, tan pronto como el paciente se encuentra en una fase estable. La dosis oral de corticosteroides debe reducirse gradualmente. En general, Symbicort Rapihaler se administra a una dosis moderada durante una semana, además de la terapia sistémica existente. Dependiendo del estado de bienestar del paciente, la dosis diaria de corticosteroides oral/parenteral debe reducirse posteriormente a intervalos de 1 semana con 5 mg de prednisolona (o equivalente) o, en casos graves, gradualmente a la mitad (es decir, 2,5 mg). En algunos casos, las dosis orales deben reducirse incluso a un ritmo mucho más lento.

En muchos casos, la inhalación de Symbicort Rapihaler permite omitir completamente la medicación con corticosteroides orales o, en casos graves, manejar con una dosis sistémica más baja de corticosteroides. Durante el período de transición y la reducción de los esteroides sistémicos, pueden ocurrir síntomas como artralgia y mialgia, lasitud y estado de

ánimo depresivo, a pesar del mantenimiento del control del asma, o incluso una mejora en la función pulmonar.

Estos pacientes deben continuar usando Symbicort Rapihaler, mientras son monitoreados por su médico para detectar signos de insuficiencia adrenal. Sin embargo, si se presentan signos de insuficiencia adrenal, como fatiga, dolor de cabeza, náuseas o vómitos, la dosis sistémica de glucocorticoides debe aumentarse temporalmente. A partir de entonces, la reducción de la dosis de los corticosteroides sistémicos debe realizarse más lentamente. Durante períodos de estrés o ataques severos de asma, los pacientes que se cambian de glucocorticoides sistémicos a inhalados requieren dosis más altas de esteroides sistémicos. La insuficiencia adrenal puede ocurrir durante cirugía, infección (particularmente gastroenteritis), en caso de trauma o en condiciones asociadas con una pérdida importante de electrolitos. Se requiere terapia con corticosteroides sistémicos adicionales en esta situación.

Al cambiar de la terapia esteroide sistémica a la terapia inhalada, pueden reaparecer alergias, por ejemplo, rinitis y eczema, que previamente estaban enmascarados por el alto efecto sistémico. Estas alergias deben tratarse sintomáticamente con antihistamínicos y/o preparaciones tópicas. En casos raros, la terapia con corticosteroides inhalados puede desenmascarar un trastorno eosinofílico subyacente (por ejemplo, el síndrome de Churg-Strauss). Estos casos generalmente se han asociado con la interrupción o disminución de la terapia con corticosteroides sistémicos. No se ha establecido ninguna relación causal directa. Se debe tener especial precaución en pacientes con tuberculosis pulmonar, infecciones fúngicas o virales.

Los niños tratados con inmunosupresores son más susceptibles a las infecciones que los niños sanos. Por ejemplo, el curso de la varicela y el sarampión puede ser grave o incluso mortal en niños que reciben corticosteroides. En tales niños, o en adultos que aún no han tenido estas enfermedades, se debe tener especial cuidado para prevenir la exposición. Si se produce exposición, se debe considerar el tratamiento con inmunoglobulina varicelazóster o inmunoglobulina intravenosa combinada. Si aparecen signos de una infección por varicela, se debe considerar un medicamento antiviral. En caso de una infección viral del tracto respiratorio superior, se debe mantener la medicación regular para el asma. En pacientes conocidos por experimentar una exacerbación rápida del asma durante una infección viral del tracto respiratorio, se debe considerar el tratamiento con corticosteroides orales a corto plazo. El efecto a largo plazo de los esteroides intranasales/inhalados en niños y adolescentes no se entiende completamente.

Como regla general, los médicos deben controlar cuidadosamente el desarrollo del crecimiento en niños y adolescentes tratados con glucocorticoides durante períodos prolongados y deben sopesar el beneficio de la terapia con corticosteroides frente a los riesgos de retraso del crecimiento. Pueden ocurrir alteraciones visuales en asociación con el uso sistémico y tópico de corticosteroides. Si un paciente informa síntomas como visión borrosa u otras alteraciones visuales, se debe considerar la derivación a un oftalmólogo para investigar posibles causas, que pueden incluir glaucoma o trastornos raros como la corioretinopatía serosa central (CSCR), que se han notificado después del uso tópico de corticosteroides.

Debe evitarse el uso concomitante de Symbicort Rapihaler con inhibidores fuertes del CYP3A4 (ver «Interacciones»).

Formoterol: Al igual que con todos los agonistas  $\beta_2$ , se requiere un seguimiento especial en pacientes con las siguientes enfermedades (ver también «Contraindicaciones»); Trastornos cardiovasculares graves, como cardiopatía isquémica, taquiarritmia o insuficiencia cardíaca severa; hipertiroidismo; diabetes mellitus; infarto de miocardio; hipertensión severa; epilepsia; hipopotasemia sin tratar.

Los pacientes con un intervalo QT<sub>c</sub> prolongado deben ser observados cuidadosamente.

Las dosis altas de  $\beta_2$  pueden disminuir el nivel sérico de potasio al inducir la redistribución del potasio desde el espacio extracelular al intracelular, mediante la estimulación de la Na<sup>+</sup>/K<sup>+</sup>-ATPasa en las células musculares. Se recomienda controlar los niveles séricos de potasio en tales situaciones.

Los betabloqueadores (incluyendo gotas para los ojos), especialmente los no selectivos, pueden atenuar el efecto del formoterol o incluso tener un efecto antagónico (ver «Interacciones»).

**Efectos indeseables:**

Dado que Symbicort Rapihaler contiene los principios activos budesonida y formoterol, puede producirse el mismo tipo e intensidad de efectos adversos notificados para las monosustancias. No hay indicios de reacciones adversas adicionales como resultado de la administración conjunta de ambas sustancias activas. Las reacciones adversas más frecuentes son las reacciones adversas farmacológicamente predecibles en una terapia con agonistas  $\beta_2$ , como temblor y palpitations. Estas reacciones adversas son leves y se resuelven dentro de unos días después del inicio del tratamiento.

Las frecuencias se definen de la siguiente manera: frecuentes ( $\geq 1/100$ ,  $< 1/10$ ); poco frecuentes ( $\geq 1/1.000$ ,  $< 1/100$ ); raras ( $\geq 1/10.000$ ,  $< 1/1.000$ ); muy raras ( $< 1/10.000$ ) y no se conoce (la frecuencia no puede estimarse a partir de los datos disponibles).

Las posibles reacciones adversas que pueden ocurrir durante el tratamiento con Budesonida o formoterol se enumeran a continuación.

Infecciones e infestaciones: Frecuentes: infección orofaríngea por *Cándida* (aftas), neumonía (en pacientes con EPOC).

Desórdenes del sistema inmunológico: Raras: reacciones de hipersensibilidad inmediatas o retardadas, incluyendo exantema, urticaria, prurito, dermatitis de contacto, erupción cutánea, angioedema y reacciones anafilácticas.

Trastornos del metabolismo y de la nutrición: Muy raro: hipopotasemia. En casos aislados: hiperglicemia.

Trastornos psiquiátricos: Poco frecuentes: agitación, inquietud, nerviosismo, alteraciones del sueño. Muy raros: depresión, trastornos del comportamiento, ansiedad.

Trastornos del sistema nervioso: Frecuentes: dolor de cabeza, temblor. Poco frecuentes: náuseas, mareos. Muy raro: sabor amargo después de la administración de Budesonida. En casos aislados: alteraciones del gusto.

Desórdenes oculares: Frecuentes: visión borrosa.

Trastornos cardíacos: Frecuentes: palpitations. Poco frecuentes: taquicardia. Raras: arritmias cardíacas, p. ej. fibrilación atrial, taquicardia supraventricular, extrasístoles. Muy raro: angina de pecho. En casos aislados: inestabilidad de la presión arterial.

Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos: Frecuentes: irritación leve de la mucosa faríngea con disfagia, tos, ronquera. Muy raros: broncoespasmos paradójicos.

Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo: Raro: hematomas.

Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conjuntivo: Poco frecuentes: calambres musculares, mialgia.

El tratamiento con agonistas beta<sub>2</sub>-adrenérgicos puede provocar niveles elevados de insulina, ácidos grasos libres, glicerol y cuerpos cetónicos en sangre. En casos raros con el uso de glucocorticoides inhalados, pueden presentarse signos o síntomas de un efecto glucocorticoide sistémico, tales como insuficiencia adrenocortical, reducción de la tasa de crecimiento en niños y adolescentes, cataratas o glaucoma, que probablemente dependen de la dosis administrada, el tiempo de exposición y terapia con esteroides previos y sensibilidad individual. La notificación de posibles reacciones adversas después de la autorización del medicamento es muy importante. Permite un seguimiento continuo del equilibrio beneficio/riesgo del medicamento. Se pide a los profesionales de la salud que informen de cualquier sospecha de reacciones adversas.

**Posología y modo de administración:**

Información general

Dado que los principios activos de Symbicort Rapihaler se depositan en los pulmones con el uso inhalado, es muy importante el manejo correcto del inhalador de dosis medidas. Los pacientes deben ser instruidos en consecuencia (ver «Otra información/instrucciones para el manejo»). Se debe indicar al paciente que utilice con regularidad Symbicort Rapihaler, es decir, incluso en fases asintomáticas, para lograr un beneficio terapéutico óptimo.

Asma

La dosis de Symbicort Rapihaler debe ser revisada regularmente por el médico y debe individualizarse de acuerdo con la severidad de la enfermedad (véanse las directrices actuales, por ejemplo, GINA, [www.ginasthma.com](http://www.ginasthma.com)). La dosis inicial debe seleccionarse de tal manera que se garantice un control sintomático efectivo. Una vez alcanzado el efecto clínico deseado, la dosis debe ajustarse a la dosis de mantenimiento más baja posible, a la que todavía se garantice un control óptimo del asma. Si es necesario, se podría considerar el cambio a un corticosteroide inhalado solo.

Al interrumpir el tratamiento con Symbicort Rapihaler, se recomienda una reducción gradual de la dosis. Las revisiones médicas regulares están indicadas en el asma grave, ya que pueden ocurrir situaciones potencialmente mortales. Los pacientes que padecen asma grave presentan síntomas continuos, exacerbaciones frecuentes y valores de FEP (valores de flujo espiratorio máximo) por debajo del 60% de lo normal, con una variabilidad máxima del flujo superior al 30%, que no vuelven a la normalidad a pesar de la administración de un broncodilatador. En estos pacientes, está indicada la terapia de inhalación a dosis altas o la terapia con corticosteroides orales. Un empeoramiento repentino de los síntomas puede requerir un aumento en la dosis de corticosteroides, que debe proceder bajo supervisión médica. Sin embargo, esto no debe adoptar la forma de una administración más frecuente del producto combinado. En situaciones inestables, se debe considerar un cambio a productos de un solo agente. Symbicort Rapihaler es sólo para inhalación oral.

Dosis habitual

Asma: Los pacientes usan Symbicort Rapihaler para una dosis diaria de mantenimiento y utilizan broncodilatadores adicionales de acción rápida para el alivio sintomático según sea necesario.

Niños de 6 a 11 años: Symbicort Rapihaler 80/4.5: 2 inhalaciones dos veces al día. La dosis diaria máxima es de 4 inhalaciones.

Adolescentes de 12 a 17 años: Symbicort Rapihaler 80/4.5: 2 inhalaciones una o dos veces al día. Si el asma se deteriora, la dosis puede aumentarse temporalmente (1 semana como máximo) a 4 inhalaciones dos veces al día.

Symbicort Rapihaler 160/4.5: 2 inhalaciones una vez a dos veces al día. Si el asma se deteriora, la dosis puede aumentarse temporalmente (1 semana como máximo) a 4 inhalaciones dos veces al día.

Adultos de 18 años y mayores: Symbicort Rapihaler 80/4.5: 2 inhalaciones una o dos veces al día. En algunos casos, si el asma se deteriora, se pueden requerir hasta un máximo de 4 inhalaciones dos veces al día temporalmente o como dosis de mantenimiento.

Symbicort Rapihaler 160/4.5: 2 inhalaciones una o dos veces al día. En algunos casos, si el asma se deteriora, se pueden requerir hasta un máximo de 4 inhalaciones dos veces al día temporalmente o como dosis de mantenimiento.

La equivalencia entre Symbicort Turbuhaler y el inhalador de dosis medidas Symbicort Rapihaler se ha confirmado estadísticamente para dosis de 2 inhalaciones con 80/4.5 ó 160/4,5 µg dos veces al día, pero no se ha demostrado para todas las dosis.

Se necesita medicación adicional en caso de emergencia. Se debe decir a los pacientes que lleven su broncodilatador de acción rápida con ellos en todo momento. El aumento del uso de medicamentos de rescate indica un empeoramiento de la enfermedad subyacente y exige una reevaluación de la terapia para el asma.

Enfermedad pulmonar obstructiva crónica (EPOC): Symbicort Rapihaler 160/4.5: 2 inhalaciones dos veces al día. Dosis máxima diaria: 4 inhalaciones.

Instrucciones especiales de dosificación

No se dispone de datos sobre el uso de Symbicort Rapihaler en pacientes con insuficiencia hepática o renal. Dado que la Budesonida y el Formoterol se eliminan exclusivamente en forma metabolizada, se puede esperar una mayor exposición en pacientes con enfermedad hepática grave. Estos pacientes deben ser monitoreados de cerca.

No es necesario ajustar la dosis en pacientes de edad avanzada.

Cambio para pacientes que ya están en tratamiento con corticosteroides orales: ver «Advertencias y precauciones».

Sobredosis:

**Budesonida:** La inhalación de dosis superiores a las recomendadas puede conducir a la supresión a corto o incluso a largo plazo del eje hipotálamo-hipofisario-adrenocortical. La sobredosis aguda con budesonida, incluso a dosis muy altas, no se espera que provoque problemas clínicos. Durante el uso crónico a dosis muy altas, pueden ocurrir efectos adversos sistémicos de glucocorticoides.

**Formoterol:** Una sobredosis con formoterol conduce a efectos típicos de estimulantes adrenérgicos  $\beta_2$ , tales como: temblor, dolor de cabeza, náuseas, vómitos, palpitaciones, taquicardia, así como hipotensión, acidosis metabólica, hipopotasemia y hiperglicemia. En caso de sobredosis con formoterol, está indicado un tratamiento de apoyo y sintomático. La inhalación de 90  $\mu\text{g}$  de formoterol, administrada en tres horas en pacientes con obstrucción bronquial aguda, no produjo problemas clínicos.

**Sobredosis severa:** En caso de ingestión oral con menos de 1 hora previa, que podría conducir a una intoxicación grave, se deben tomar las siguientes medidas: Lavado gástrico seguido de administración (posiblemente repetida) de carbón, Vigilancia y corrección del equilibrio electrolítico y ácido-base, Administración de betabloqueadores cardioselectivos sujetos a las precauciones correspondientes, ya que se puede desencadenar asma.

#### **Interacción con otros productos medicinales y otras formas de interacción:**

**Budesonida:** Interacciones con inhibidores fuertes del CYP3A4:

La Budesonida es metabolizada por CYP3A4. La administración conjunta con inhibidores fuertes del CYP3A4 (por ejemplo, ketoconazol, itraconazol, claritromicina, ritonavir, productos que contienen cobicistat) puede dar lugar a una mayor exposición a corticosteroides y, por lo tanto, a un mayor riesgo de efectos secundarios con corticosteroides sistémicos. El beneficio de la administración conjunta debe considerarse cuidadosamente frente al riesgo potencial de los efectos de los corticosteroides sistémicos, en cuyo caso los pacientes deben ser monitoreados para detectar los efectos secundarios de los corticosteroides sistémicos. Dado que el jugo de pomelo también puede inhibir el CYP3A4 y no se conoce la relevancia clínica, el consumo de zumo de pomelo debe evitarse durante el tratamiento con Symbicort Rapihaler. La cimetidina tiene un ligero efecto inhibitorio sobre el metabolismo hepático de la Budesonida. Por lo tanto, la ingestión concomitante de cimetidina puede afectar ligeramente la farmacocinética de la Budesonida. Sin embargo, esto es clínicamente insignificante si se respeta la dosis recomendada.

**Formoterol:** No se han realizado estudios específicos de interacción con formoterol.

Medicamentos como quinidina, disopiramida, procainamida, fenotiazinas, antihistamínicos (terfenadina), inhibidores de la MAO y antidepresivos tricíclicos se han asociado con un intervalo QTc prolongado y un mayor riesgo de arritmias ventriculares (ver«Contraindicaciones»). La administración adyuvante de agentes simpaticomiméticos puede potenciar efectos cardiovasculares no deseados. Cuando se administra formoterol a pacientes que reciben tratamiento con inhibidores de la monoaminoxidasa (incluyendo agentes con propiedades similares como furazolidona o procarbazona) o antidepresivos tricíclicos, se debe tener precaución, ya que el efecto de los estimulantes  $\beta_2$  sobre el sistema cardiovascular puede potenciarse. La administración concomitante de L-dopa, L-tiroxina, oxitocina y alcohol puede influir negativamente en la tolerancia cardíaca hacia los agonistas beta<sub>2</sub>-adrenérgicos. Los betabloqueadores (incluyendo gotas para los ojos), especialmente los no selectivos, pueden atenuar el efecto del formoterol o incluso tener un efecto antagonista. El efecto de los agentes beta-adrenérgicos puede potenciarse con la administración conjunta de formoterol.

El tratamiento concomitante con derivados de xantina, mineralocorticoides o diuréticos puede potenciar cualquier efecto hipopotasémico potencial de los agonistas  $\beta_2$  (ver «Advertencias y precauciones»). La hipopotasemia puede aumentar el riesgo de arritmias en pacientes tratados con glucósidos digitálicos.

#### **Uso en Embarazo y lactancia:**

**Embarazo:** No se dispone de estudios sobre mujeres embarazadas que reciben tratamiento con el inhalador de dosis medidas Symbicort Rapihaler o Budesonida y formoterol administrados conjuntamente. Los datos de un estudio de desarrollo embrionario en ratas utilizando la formulación del inhalador de dosis medidas no mostraron evidencia de efectos

adicionales posiblemente atribuibles a la combinación o a los excipientes. Por un lado, los estudios de Budesonida en animales han demostrado efectos indeseables en el desarrollo fetal. Por otro lado, no se encontró mayor riesgo de malformaciones en mujeres embarazadas en el uso clínico. Los estudios de reproducción en animales con formoterol han mostrado efectos adversos en el feto a niveles muy altos de exposición sistémica. No hay estudios disponibles en mujeres embarazadas en tratamiento con formoterol. En estas condiciones, Symbicort Rapihaler sólo debe administrarse si el beneficio potencial supera el riesgo fetal. Especialmente durante el primer trimestre y poco antes del parto, Symbicort Rapihaler está indicado para su uso solo por razones convincentes. Los extensos datos científicos muestran un bajo riesgo de efectos adversos fetales en exposición involuntaria.

**Lactancia:** Un estudio farmacológico ha demostrado que la budesonida inhalada se excreta en la leche materna. Sin embargo, no se detectó budesonida en la sangre de lactantes. Con base en parámetros farmacocinéticos, se puede suponer que las concentraciones plasmáticas en el lactante son inferiores al 0,17% de las concentraciones plasmáticas maternas. Por consiguiente, no se esperan efectos con budesonida en lactantes amamantados cuando la madre utiliza dosis terapéuticas de Symbicort Rapihaler. Se desconoce si el formoterol se excreta en la leche humana. En ratas, se han detectado pequeñas cantidades de formoterol en la leche materna. Por lo tanto, las madres que amamantan no deben usar Symbicort Rapihaler a menos que sea claramente necesario.

**Efectos sobre la conducción de vehículos/maquinarias:**

No se han realizado estudios de este tipo.

**Propiedades farmacodinámicas:**

ATC: R03AK07

Grupo farmacoterapéutico: Agentes contra padecimientos obstructivos de las vías respiratorias, Adrenérgicos inhalatorios, en combinación con otras drogas excl. Anticolinérgicos.

Symbicort Rapihaler contiene budesonida y formoterol, que tienen diferentes mecanismos de acción y muestran un efecto aditivo en la enfermedad obstructiva de las vías respiratorias. El inhalador de dosis medidas contiene una suspensión para inhalación. Al accionar el inhalador de dosis medidas, se libera una cierta cantidad de la suspensión a alta velocidad. Si el paciente inhala al mismo tiempo, la sustancia llegará a las vías respiratorias. Mecanismo de acción: A continuación, se describen los mecanismos precisos de acción.

**Budesonida:** La budesonida es un glucocorticoide con un efecto antiinflamatorio local. Para los glucocorticoides, el mecanismo preciso de acción en el tratamiento de la enfermedad obstructiva de las vías respiratorias no se conoce del todo. La eficacia específica de la budesonida, medida por su afinidad con los receptores glucocorticoides, es 15 veces mayor en comparación con la prednisolona. Los efectos fueron evidentes a 800 µg (reducción del cortisol a aproximadamente un 80% de lo normal), con pacientes individuales mostrando una fuerte caída del cortisol. Un estudio a largo plazo mostró que los niños y adolescentes tratados con dosis bajas a medias de budesonida inhalada alcanzaron su talla objetivo como adultos. Sin embargo, se puede esperar un ligero retraso transitorio del crecimiento de aproximadamente 1 cm, principalmente en el primer año después del inicio del tratamiento.

**Formoterol:** que está presente como racemato, es un estimulante selectivo  $\beta_2$  que produce relajación del músculo liso bronquial en pacientes con obstrucción reversible de las vías respiratorias. El efecto broncodilatador se establece rápidamente (dentro de 1-3 minutos después de la inhalación) y todavía está presente 12 horas después de una inhalación única. **Eficacia clínica:** La equivalencia terapéutica entre el inhalador de dosis medidas Symbicort Rapihaler y Symbicort Turbuhaler se demostró en dos estudios clínicos de eficacia y seguridad a dosis medias y altas en pacientes entre 6 y 79 años de edad. La comparabilidad clínica se vio reforzada por un estudio a largo plazo, que también mostró que el perfil de seguridad y la tolerabilidad del inhalador de dosis medidas Symbicort Rapihaler eran similares a los de Symbicort Turbuhaler. Los estudios clínicos han demostrado que la adición de formoterol a la budesonida mejoró los síntomas del asma y la función pulmonar, y que hubo menos exacerbaciones del asma. En adultos, el efecto sobre la función pulmonar con Symbicort Turbuhaler, administrado como dosis de mantenimiento,

fue igual a la combinación libre de budesonida y formoterol en inhaladores separados y fue superior al tratamiento con budesonida sola en adultos y niños. Todos los brazos de tratamiento utilizaron un agonista beta<sub>2</sub> de acción corta según fuera necesario. No se observó atenuación del efecto antiasmático a lo largo del tiempo.

EPOC: La eficacia y seguridad de Symbicort Rapihaler en el tratamiento de pacientes con EPOC moderada a grave (FEV<sub>1</sub> ≤ 50% prebroncodilatador predicho normal) se ha investigado en dos estudios: uno de 12 meses y uno de 6- estudio mensual (estudios 001 y 002). En ambos estudios, Symbicort Rapihaler 160/4.5 se comparó con placebo y formoterol Turbuhaler 4,5 µg, mientras que en el estudio 002 también se comparó con el inhalador de dosis medidas de budesonida 160 µg, todos administrados en dos inhalaciones dos veces al día. Un total de 1.964 y 1.704 pacientes con principalmente EPOC severa fueron aleatorizados respectivamente, de los cuales 494 y 277 fueron tratados con Symbicort Rapihaler 160/4,5, respectivamente. La población estudiada tuvo una edad media de 63 años; la media de FEV<sub>1</sub> al inicio del estudio fue 1.04 - 1,05 L, o 34% de la normal prevista.

En el Estudio 001, la eficacia se evaluó a lo largo de 12 meses utilizando las variables de eficacia coprimarias de cambio desde el valor basal de FEV<sub>1</sub> medio predosis y 1 hora después de la dosis durante el período de tratamiento. Symbicort Rapihaler 160/4.5 indujo una mejoría significativa en la FEV<sub>1</sub> predosis comparada con formoterol y placebo, de 0,04 L (p=0,008) y 0,09 L (p<0,001), respectivamente. Symbicort Rapihaler 160/4.5 indujo una mejoría significativa en la FEV<sub>1</sub> 1 hora después de la dosis de durante todo el período de tratamiento comparado con formoterol y placebo, de 0,03 L (p=0,023) y 0,18 L (p<0,001), respectivamente. Se obtuvieron mediciones seriadas de FEV<sub>1</sub> durante 12 horas en un subconjunto de pacientes (n=491). La mediana del tiempo hasta el inicio de la broncodilatación (mejoría >del 15% en la FEV<sub>1</sub>) se observó dentro de los 5 minutos al final del tratamiento en pacientes que recibieron Symbicort Rapihaler 160/4,5 (n=121). La mejoría máxima en la FEV<sub>1</sub> se produjo aproximadamente a las 2 horas después de la dosis, y la mejoría clínicamente significativa se mantuvo durante un período de 12 horas. Symbicort Rapihaler redujo significativamente el número de exacerbaciones severas (definidas como un empeoramiento de la EPOC que requiere administración oral de esteroides y/o hospitalización) en comparación con placebo y formoterol en un 37% (p<0,001) y 25% (p=0,004), respectivamente. Symbicort Rapihaler indujo una prolongación significativa en el tiempo hasta la primera exacerbación severa de la EPOC en comparación con placebo, acompañada de una reducción en el riesgo instantáneo de exacerbación grave de EPOC en un 26% (p=0,009). Symbicort Rapihaler proporcionó una mejoría estadísticamente significativa en la calidad de vida del paciente (medida por la puntuación total del Cuestionario Respiratorio de St. George) en comparación con placebo (-2,39 unidades; p=0,006).

En el Estudio 002, la eficacia se evaluó a lo largo de 6 meses utilizando las variables de eficacia coprimarias de cambio desde el valor basal de FEV<sub>1</sub> medio predosis y 1 hora después de la dosis durante el período de tratamiento. Symbicort Rapihaler 160/4.5 proporcionó una mejoría significativa en la FEV<sub>1</sub> predosis, de 0,04 L (p=0,026) en comparación con formoterol y 0,08 L (p<0,001) en comparación con placebo y budesonida, respectivamente. Symbicort Rapihaler 160/4.5 proporcionó una mejoría significativa en la FEV<sub>1</sub> 1 hora después de la dosis, de 0,04 L (p=0,039) y 0,17 L (p<0,001) en comparación con placebo y budesonida, respectivamente. El estudio 002 no fue impulsado por demostrar un efecto sobre las exacerbaciones severas de la EPOC. Sin embargo, las estimaciones de las diferencias de tratamiento, aunque no estadísticamente significativas, fueron consistentes con el Estudio 001, con un 20% menos de exacerbaciones ocurridas con Symbicort Rapihaler 160/4.5 que con placebo y formoterol.

Se obtuvieron mediciones seriadas de FEV<sub>1</sub> durante 12 horas en un subconjunto de pacientes (n=618). La mediana del tiempo hasta el inicio de la broncodilatación (mejoría > del 15% en la FEV<sub>1</sub>) se observó dentro de los 5 minutos al final del tratamiento en pacientes que recibieron Symbicort Rapihaler 160/4,5 (n=101). La mejoría máxima en la FEV<sub>1</sub> se produjo aproximadamente a las 2 horas después de la dosis, y la mejoría clínicamente significativa se mantuvo durante 12 horas. Symbicort Rapihaler 160/4.5 proporcionó una

mejoría estadísticamente significativa en la calidad de vida del paciente (medida por la puntuación total del Cuestionario Respiratorio de St. George) en comparación con placebo (-3,12 unidades; p=0,003), budesonida (-2,42 unidades; p=0,024) y formoterol (-2,56 unidades; p=0,017).

**Propiedades farmacocinéticas (Absorción, distribución, biotransformación, eliminación):**

Los parámetros farmacocinéticos fueron comparables tras la inhalación de budesonida y formoterol como monosustancias y como combinación fija en Turbuhaler. No hay evidencia de interacciones farmacocinéticas entre budesonida y formoterol.

**Absorción:** Tras la administración de la combinación fija, la budesonida mostró un ABC ligeramente mayor, una tasa de absorción más rápida y mayores concentraciones plasmáticas máximas. Para el formoterol, la concentración plasmática máxima fue ligeramente menor después de la administración de la combinación fija.

**Budesonida:** Tras la inhalación de budesonida a través de Turbuhaler, aproximadamente el 25% -30% de la dosis administrada se deposita en los pulmones. Después de la inhalación de una dosis única de 800 µg de budesonida, la concentración plasmática máxima es de aproximadamente 4 nmol/L y se alcanza en 30 minutos. Después de la administración vía Turbuhaler, la biodisponibilidad sistémica de budesonida es aproximadamente el 38% de la dosis administrada. A dosis clínicamente relevantes, la budesonida tiene cinética dependiente de la dosis.

**Formoterol:** El formoterol inhalado se absorbe rápidamente y la concentración máxima plasmática se alcanza aproximadamente 10 minutos después de la inhalación. Los estudios han demostrado que la deposición pulmonar media de la dosis de formoterol administrada después de la inhalación a través de Turbuhaler es de aproximadamente 21% -37%. La biodisponibilidad sistémica total después de la inhalación es de aproximadamente 46%.

**Distribución:** La budesonida tiene un volumen de distribución de aproximadamente 3 L/kg. La unión media a proteínas plasmáticas es del 90%. El formoterol tiene un volumen de distribución de aproximadamente 4 L/kg. La unión a proteínas plasmáticas de formoterol es aproximadamente del 50%.

**Metabolismo:** No se esperan interacciones metabólicas ni otras interacciones mutuas entre el formoterol y la budesonida. La budesonida sufre un extenso efecto hepático de primer paso (90%) y se degrada para formar metabolitos con baja actividad glucocorticoide. Los principales metabolitos de la budesonida, 6β-hidroxibudesonida y 16α-hidroxiprednisolona, tienen una actividad glucocorticoide inferior al 1% de la de la budesonida. La budesonida se metaboliza principalmente a través del CYP3A4, un subtipo del citocromo P450. El formoterol se metaboliza mediante glucuronidación directa y O-demetilación. Los metabolitos son principalmente conjugados inactivos.

**Eliminación:** Budesonida, los metabolitos se excretan principalmente sin cambios o en forma conjugada a través de los riñones. En la orina, solo se han encontrado cantidades insignificantes de budesonida inalterada. La budesonida tiene un alto aclaramiento sistémico en adultos sanos (aproximadamente 1,2 l/min). La semivida media de eliminación plasmática después de la administración intravenosa es de 4 horas.

**Formoterol**

La eliminación se lleva a cabo principalmente en la forma metabolizada. 6 -10% de la dosis administrada de formoterol se excreta sin cambios a través de los riñones; aproximadamente el 20% de una dosis intravenosa se elimina sin cambios a través de la orina. Formoterol tiene un alto aclaramiento sistémico (aproximadamente 1,4 l/min). La semivida media de eliminación terminal es de 17 horas.

**Cinética en grupos específicos de pacientes**

**Cinética en niños de 6 años o más:** No se han realizado estudios farmacocinéticos con la combinación fija de budesonida/formoterol en niños. Sin embargo, en comparación con los adultos, no hay razones para esperar diferentes farmacocinéticas con budesonida o formoterol en niños.

**Cinética en situaciones específicas:** No se dispone de datos sobre el uso de Symbicort Rapihaler en pacientes con insuficiencia hepática o renal. Dado que la budesonida y el

formoterol se eliminan exclusivamente en forma metabolizada, se puede esperar una mayor exposición en pacientes con cirrosis hepática grave.

**Instrucciones de uso, manipulación y destrucción del remanente no utilizable del producto:**

Antes del uso inicial, si el inhalador no se ha utilizado durante más de una semana, o si se ha caído, agite suavemente el inhalador y libere 2 dosis en el aire.

**Administración**

1. Sujete el inhalador entre el pulgar y el dedo índice y agítelo suavemente.
2. Retire la tapa protectora.
3. Exhale. Cierre los labios alrededor de la boquilla. El envase debe apuntar hacia arriba.
4. Mientras respira lenta y profundamente, presione el envase hacia abajo. Continúe respirando.
5. Mantenga la respiración durante el tiempo que sea cómodo. Retire el inhalador de la boca y no presione más sobre el envase.
6. Agite de nuevo el recipiente y repita los pasos 3/4/5.
7. Coloque la tapa protectora.

Para la limpieza, se debe quitar la tapa protectora y la boquilla debe ser limpiada por dentro y por fuera con un paño seco. No coloque el inhalador en agua. Limpiar al menos una vez a la semana.

Para minimizar el riesgo de aftas orofaríngeas, los pacientes deben enjuagarse bien la boca después de cada aplicación del inhalador.

El contador en la parte superior del inhalador indica el número de dosis restantes. El inhalador debe reemplazarse si la flecha apunta a «0», incluso si el inhalador aún no parece estar vacío. En este caso, no se liberará suficiente sustancia activa.

**Fecha de aprobación/ revisión del texto:** 30 de septiembre de 2021.