

## RESUMEN DE LAS CARACTERÍSTICAS DEL PRODUCTO

<b>Nombre del producto:</b>	Vannair® 80/4,5
<b>Forma farmacéutica:</b>	Suspensión para inhalación oral presurizada
<b>Fortaleza:</b>	-
<b>Presentación:</b>	Estuche por un frasco de AL presurizado con 120 inhalaciones.
<b>Titular del Registro Sanitario, país:</b>	AstraZeneca AG, Suiza.
<b>Fabricante, país:</b>	AstraZeneca Dunkerque Production, 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 asma bronquial, cuando es conveniente utilizar una combinación de un glucocorticosteroide y un broncodilatador inhalados, al no ser suficiente la monoterapia con dosis bajas de un corticosteroide inhalado.

Enfermedad pulmonar obstructiva crónica (EPOC)

Vannair está indicado para el tratamiento regular de pacientes con enfermedad pulmonar obstructiva crónica (EPOC) moderada a grave, con síntomas frecuentes y antecedentes de agudizaciones.

### Contraindicaciones:

Hipersensibilidad conocida a la budesonida, al formoterol o a uno de los excipientes.

Taquiarritmia, bloqueo auriculoventricular de tercer grado.

### Precauciones.

Se recomienda tomar precauciones especiales en pacientes con tuberculosis pulmonar, micosis o infecciones virales.

Los niños que reciben inmunodepresores son más sensibles a las infecciones que los niños sanos. Por ejemplo, la varicela o el sarampión pueden tener una evolución más grave e incluso mortal en niños tratados con corticosteroides. Tales niños y los adultos no inmunizados contra tales enfermedades deben tener mucho cuidado de no exponerse a las mismas. En caso de exposición, debe considerarse un tratamiento con inmunoglobulina

antivaricela-zoster o un tratamiento con inmunoglobulinas polivalentes por vía intravenosa. Si se observan signos de infección por varicela, debe considerarse la administración de un antiviral.

Si el paciente presenta una infección viral de las vías respiratorias superiores, debe interrumpirse la administración regular del medicamento antiasmático. Si se sabe que una infección viral de las vías respiratorias provoca un rápido deterioro del asma en un paciente, debe considerarse la administración de un corticoide oral de acción breve.

En niños, no se entiende perfectamente el efecto a largo plazo de los corticosteroides intranasales / inhalados. Como regla general, el médico debe vigilar de cerca el crecimiento de niños tratados con glucocorticosteroides durante periodos prolongados, y sopesar los beneficios del tratamiento frente a los posibles riesgos de supresión del crecimiento

### **Advertencias y precauciones especiales de uso:**

Al suspender un tratamiento a largo plazo, se recomienda disminuir progresivamente la dosis y no retirar el medicamento de forma abrupta

Debe indicarse a los pacientes que siempre deben tener a la mano su medicamento para aliviar ataques agudos de asma, y que deben acudir al médico o al hospital si la disnea empeora rápidamente y si no mejora con inhalaciones adicionales.

El aumento del uso de broncodilatadores de acción breve podría indicar que se ha deteriorado la enfermedad subyacente y que es necesario reevaluar el tratamiento. El paciente debe buscar atención médica si considera que el tratamiento con Vannair es ineficaz o que necesita más inhalaciones que la dosis recomendada máxima. El deterioro repentino y progresivo del control del asma puede ser mortal, por lo que el paciente debe someterse urgentemente a una evaluación médica. En este caso debe considerarse la necesidad de aumentar la dosis de corticosteroides o de prescribir corticosteroides orales. Si el paciente presenta una infección, debe recibir un tratamiento antibiótico.

Un estudio estadounidense a gran escala controlado con placebo que comparó la seguridad del salmeterol (otro agonista  $\beta_2$  de acción prolongada) con la de un placebo, al añadirlos al tratamiento antiasmático usual, mostró que la mortalidad debida al asma fue mayor en los pacientes que recibieron el salmeterol que el placebo (13/13176 [0.10%] frente a 3/3179 [0.02%]). Sin embargo, no existen estudios sobre la mortalidad debida al asma en pacientes tratados con el formoterol. No obstante, el aumento del riesgo de muerte debido al asma que se observó durante el tratamiento con el salmeterol podría constituir un efecto de clase de los agonistas  $\beta_2$  de acción prolongada, incluido el formoterol.

No se dispone de datos sobre el uso de Vannair durante ataques agudos de asma. Debe advertirse a los pacientes que siempre deben tener su medicamento de rescate al alcance de la mano. El tratamiento con Vannair no debe empezarse durante una agudización grave del asma.

A fin de minimizar el riesgo de candidiasis orofaríngea, debe indicarse al paciente que se enjuague la boca con agua después de inhalar cada dosis de mantenimiento.

Se recomienda un cuidado especial en pacientes con cirrosis hepática.

Al igual que con otros tratamientos inhalados, debe tenerse en mente que pueden presentarse broncospasmos paradójicos, con una mayor dificultad para respirar y disnea sibilante justo después de la administración. En este caso debe suspenderse Vannair y empezar un tratamiento diferente.

### **Budesonida**

Todos los corticosteroides inhalados pueden provocar efectos sistémicos, en particular cuando se administran dosis altas. Estos efectos son mucho menos probables con el tratamiento inhalado que por vía oral. Los efectos sistémicos pueden consistir en síndrome de Cushing, así como en supresión suprarrenal con periodos de hipoglucemia, retraso del crecimiento en niños y adolescentes, disminución de la densidad mineral ósea, cataratas y

glaucoma. Por lo tanto, es importante ajustar la posología del corticosteroide inhalado a la mínima dosis que mantenga un control eficaz.

#### Cambio de un tratamiento sistémico a Vannair

Los pacientes que pasan de un tratamiento sistémico a Vannair deben ser objeto de una supervisión cuidadosa para detectar posibles signos de insuficiencia suprarrenal.

También existe el riesgo de insuficiencia suprarrenal en los pacientes que han recibido un tratamiento de emergencia con dosis altas de corticosteroides o un tratamiento prolongado con la máxima dosis recomendada de corticosteroides inhalados; por lo tanto, se recomienda una atención especial al cambiar el tratamiento de un paciente a Vannair.

Una vez que el paciente se encuentre en una fase estable, podrá reducirse la dosis del esteroide oral o parenteral, administrando Vannair simultáneamente.

La dosis del corticoide oral debe reducirse únicamente de manera progresiva. Lo más común es administrar una dosis moderada de Vannair durante una semana, además del tratamiento sistémico existente. En función del estado del paciente, la dosis diaria del corticoide oral o parenteral debe disminuirse por pasos equivalentes a 5 mg de prednisolona en intervalos de 1 semana y, en los casos graves, por pasos de 2.5 mg. En algunos casos, las dosis orales deben reducirse incluso a un ritmo considerablemente más lento.

Muchas veces, la inhalación de Vannair permite evitar por completo el corticoide oral o utilizar, en los casos graves, una dosis menor del corticoide sistémico.

Al cambiar de un tratamiento con corticosteroides sistémicos a Vannair o al reducir la dosis de los mismos, algunos pacientes presentan síntomas como dolor articular o muscular, decaimiento y depresión, pese al mantenimiento del control del asma o incluso a la mejora de la función pulmonar. Debe alentárseles a que continúen el tratamiento con Vannair, pero vigilando la posible aparición de signos objetivos de insuficiencia suprarrenal.

Si hay indicios de insuficiencia suprarrenal tales como cansancio, cefalea, náuseas y vómito, debe aumentarse temporalmente la dosis del corticosteroide sistémico. Posteriormente debe continuarse el proceso de suspensión progresiva del corticosteroide sistémico, pero a un ritmo más lento. Los pacientes que reciben glucocorticosteroides inhalados pueden requerir, durante los periodos de estrés o ataques graves de asma, un tratamiento suplementario con corticosteroides sistémicos.

Puede ocurrir insuficiencia suprarrenal durante una intervención quirúrgica, una infección (particularmente gastroenteritis), un traumatismo o en estados que dan lugar a una pérdida importante de electrolitos. En estas situaciones es necesario un tratamiento adicional con un corticoide sistémico.

El reemplazo de los glucocorticosteroides sistémicos por un tratamiento inhalado a veces revela alergias ocultas (p.ej. rinitis y eccema) que antes eran controladas por el potente efecto sistémico. Los síntomas de estas alergias deben controlarse con un antihistamínico y/o con preparaciones tópicas.

En casos raros, el corticosteroide inhalado puede revelar trastornos eosinofílicos subyacentes (p.ej. síndrome de Churg-Strauss). Estos casos se han asociado generalmente con la suspensión del corticoide sistémico o con la reducción de la dosis. No se ha confirmado una relación directa de causa y efecto.

#### Formoterol

Como con todos los agonistas  $\beta_2$ , debe tenerse precaución en los pacientes que padecen las siguientes afecciones:

Trastornos cardiovasculares graves tales como cardiopatía isquémica, taquiarritmia o insuficiencia cardíaca grave

Hipertiroidismo

Diabetes mellitus

Infarto de miocardio

Hipertensión grave

Epilepsia

Hipopotasemia no tratada

Los pacientes con una prolongación del intervalo QTc deben ser objeto de una supervisión cuidadosa.

La administración de altas dosis de agonistas  $\beta_2$  puede disminuir las concentraciones séricas de potasio provocando una redistribución del potasio del compartimiento extracelular al intracelular mediante la estimulación de la  $\text{Na}^+/\text{K}^+$ -ATPasa en las células musculares. Se recomienda vigilar las concentraciones séricas de potasio en tales situaciones.

Los beta bloqueadores (incluidos los colirios), especialmente los no selectivos, pueden inhibir parcial o totalmente el efecto del formoterol.

### **Efectos indeseables.**

Ya que Vannair contiene los principios activos budesonida y formoterol, su perfil de efectos indeseables corresponderá al de cada uno de estos fármacos individuales. No se ha observado un aumento de la incidencia de reacciones adversas después de la coadministración de los dos compuestos. Las reacciones adversas más comunes consisten en los efectos secundarios previsibles en vista de la farmacología de los agonistas  $\beta_2$ , tales como temblor y palpitaciones; éstos tienden a ser leves y normalmente se resuelven después de unos cuantos días de tratamiento.

A continuación figuran las reacciones adversas que se han observado con la budesonida o el formoterol.

Infecciones:

Frecuentes: candidiasis orofaríngea.

Trastornos del sistema inmunitario:

Raros: reacciones de hipersensibilidad inmediata o retrasada, incluyendo exantema, urticaria, prurito, dermatitis de contacto, sarpullido y edema angioneurótico y reacciones anafilácticas.

Trastornos psiquiátricos:

Poco frecuentes: agitación, inquietud, nerviosismo, trastornos del sueño.

Muy raros: ansiedad, depresión y trastornos del comportamiento.

Sistema nervioso central:

Frecuentes: cefalea, temblor. Poco frecuentes: náuseas, mareos. Muy raros: sabor amargo después del uso de la budesonida. Casos aislados: disgeusia.

Sistema cardiovascular:

Frecuentes: palpitaciones. Poco frecuentes: taquicardia. Raros: arritmias cardíacas, p.ej. fibrilación auricular, taquicardia supraventricular, extrasístoles. Muy raros: angina de pecho. Casos aislados: variaciones de la presión arterial.

Sistema osteomuscular:

Poco frecuentes: calambres musculares, mialgia.

Trastornos respiratorios:

Frecuentes: irritación leve de la garganta con dificultad para deglutir, tos, ronquera. Muy raros: broncospasmo paradójico.

Trastornos cutáneos:

Raros: equimosis

Metabolismo:

Muy raros: hipopotasemia. Casos aislados: hiperglucemia.

El tratamiento con simpaticomiméticos  $\beta_2$  puede provocar un aumento de las concentraciones sanguíneas de insulina, ácidos grasos libres, glicerol y cuerpos cetónicos.

Los glucocorticoides inhalados pueden provocar raramente signos o síntomas de un efecto glucocorticoide sistémico que incluye insuficiencia suprarrenal, retraso del crecimiento en los niños y adolescentes, cataratas o glaucoma. Esto se relaciona supuestamente con la dosis administrada, el tiempo de exposición y el tratamiento esteroide anterior, así como con la predisposición individual.

### **Posología y modo de administración:**

Información general

Debe indicarse al paciente que, aun cuando no presente síntomas, debe utilizar Vannair regularmente para obtener un beneficio óptimo.

El médico deberá verificar regularmente la dosis de Vannair, que se individualizará en función de la gravedad de la enfermedad (para ello pueden consultarse las recomendaciones vigentes, por ejemplo las de GINA en [www.ginasthma.com](http://www.ginasthma.com)). La dosis inicial debe ajustarse a fin de conseguir un control eficaz de los síntomas. Una vez que se haya logrado un buen control, la posología debe ajustarse a la mínima dosis que mantenga un control eficaz del asma; la siguiente etapa puede consistir en intentar una monoterapia con un corticosteroide inhalado.

Al suspender el tratamiento con Vannair, se recomienda disminuir paulatinamente la dosis.

El médico deberá evaluar regularmente los casos de asma grave a fin de evitar situaciones peligrosas. En los pacientes con asma grave, los síntomas son continuos y las agudizaciones frecuentes, el flujo espiratorio máximo (FEM) es inferior al 60% del valor normal con una variabilidad superior al 30% y no se normaliza ni administrando un broncodilatador. En estos pacientes está indicado un tratamiento con dosis altas de un corticosteroide inhalado, o bien un corticosteroide oral. Una agudización repentina de los síntomas podría requerir un aumento de la dosis del corticosteroide, pero únicamente bajo supervisión médica.

Sin embargo, esto no debe conseguirse aumentando la frecuencia de administración del producto combinado. En las situaciones inestables debe considerarse el cambio al tratamiento con los fármacos individuales que componen Vannair.

Vannair debe administrarse únicamente por inhalación.

Los principios activos de Vannair llegan a los pulmones al ser inhalados; en consecuencia, es sumamente importante que el paciente sepa manipular correctamente el inhalador dosificador a presión (IDP) de Vannair.

Dosis

Asma:

Vannair en IDP debe utilizarse diariamente para administrar la dosis de mantenimiento regular y el paciente necesita un broncodilatador de acción rápida separado para aliviar los síntomas.

Niños (de 6 a 11 años)

Vannair 80/4.5: 2 inhalaciones dos veces al día. La dosis diaria máxima es de 4 inhalaciones.

Se ha confirmado estadísticamente la equivalencia con un producto que contiene una combinación fija de budesonida y formoterol (en inhalador activado por la inspiración), para

las dosis de 2 inhalaciones dos veces al día de 80/4.5 o 160/4.5 µg, pero no se ha demostrado tal equivalencia con las demás dosis.

#### Adolescentes (de 12 a 17 años)

Vannair 80/4.5: 2 inhalaciones una o dos veces al día. Durante agudizaciones del asma, la dosis puede aumentarse temporalmente (máximo durante una semana) hasta 4 inhalaciones dos veces al día.

Vannair 160/4.5: 2 inhalaciones una o dos veces al día. Durante agudizaciones del asma, la dosis puede aumentarse temporalmente (máximo durante una semana) hasta 4 inhalaciones dos veces al día.

#### Adultos (desde 18 años)

Vannair 80/4.5: 2 inhalaciones una o dos veces al día. En algunos casos puede requerirse una dosis de hasta 4 inhalaciones dos veces al día para el tratamiento de mantenimiento o temporalmente durante una agudización del asma.

Vannair 160/4.5: 2 inhalaciones una o dos veces al día. En algunos casos puede requerirse una dosis de hasta 4 inhalaciones dos veces al día para el tratamiento de mantenimiento o temporalmente durante una agudización del asma.

Es necesario un inhalador de rescate separado. Debe advertirse a los pacientes que siempre deben tener su broncodilatador de acción rápida al alcance de la mano. El aumento del uso del broncodilatador de rescate significa que se ha deteriorado la enfermedad subyacente y justifica una reevaluación del tratamiento antiasmático.

#### Enfermedad pulmonar obstructiva crónica (EPOC):

Vannair 160/4.5: 2 inhalaciones dos veces al día. La dosis diaria máxima es de 4 inhalaciones.

#### Recomendaciones posológicas especiales

No se dispone de información sobre el uso de Vannair en pacientes con insuficiencia renal o hepática. Dado que la budesonida y el formoterol se eliminan principalmente por metabolismo hepático, puede preverse un aumento de la exposición en los pacientes con cirrosis hepática grave. En consecuencia, estos pacientes deben ser objeto de una supervisión cuidadosa.

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

Para cambiar a un paciente de un tratamiento con corticoides orales a Vannair, véase la sección "Advertencias y precauciones especiales de uso".

#### **Interacciones con otros medicamentos y otras formas de interacción:**

##### Budesonida

La budesonida es metabolizada principalmente por la forma CYP3A, una subfamilia del citocromo P450. En consecuencia, los inhibidores de esta enzima, por ejemplo el ketoconazol o el jugo de pomelo, pueden elevar la exposición sistémica de la budesonida inhalada. Dado que se desconoce la importancia clínica de esta interacción, se recomienda precaución durante la coadministración de Vannair y ketoconazol u otros inhibidores de la CYP3A como el jugo de pomelo.

La cimetidina ejerce un ligero efecto inhibitor del metabolismo hepático de la budesonida. La coadministración de cimetidina puede dar lugar a interacciones farmacocinéticas leves con la budesonida. Sin embargo, tales interacciones carecen de importancia clínica con las dosis recomendadas.

##### Formoterol

No se han realizado estudios específicos de interacciones con el formoterol.

La coadministración con medicamentos como quinidina, disopiramida, procainamida, fenotiazinas, antihistamínicos (terfenadina), inhibidores de la monoamino-oxidasa y antidepresores tricíclicos se ha asociado con una prolongación del intervalo QTc y con un aumento del riesgo de arritmias ventriculares.

La coadministración de simpaticomiméticos puede potenciar los efectos cardiovasculares indeseables.

Es necesario tener precaución al administrar el formoterol a pacientes tratados con inhibidores de la MAO (o fármacos con propiedades similares como la furazolidona o la procarbazona) o con antidepresores tricíclicos, ya que éstos pueden potenciar el efecto de los estimulantes  $\beta_2$  en el aparato cardiovascular.

La coadministración de L-dopa, L-tiroxina, oxitocina y alcohol puede reducir la tolerancia cardíaca a los simpaticomiméticos  $\beta_2$ .

Los betabloqueadores (incluidos los colirios), especialmente los no selectivos, pueden atenuar el efecto del formoterol o ejercer un efecto antagonista.

La coadministración de formoterol y beta-adrenérgicos puede potenciar el efecto de éstos últimos.

Los agonistas  $\beta_2$  pueden provocar hipopotasemia y ésta puede ser potenciada por el tratamiento concomitante con derivados xantínicos, mineralocorticosteroides y diuréticos.

La hipopotasemia puede aumentar el riesgo de arritmias en pacientes tratados con glucósidos digitálicos.

#### **Uso en embarazo y lactancia:**

No se dispone de datos clínicos sobre el uso de Vannair en mujeres embarazadas. Un estudio sobre el desarrollo embrionario y fetal en la rata, con la formulación de Vannair en IDP, no reveló ningún efecto adicional debido al uso de la combinación ni efectos atribuibles a los excipientes en esta especie de roedores.

Los estudios en animales con la budesonida han mostrado efectos adversos en el desarrollo fetal. Sin embargo, en la práctica clínica no se ha observado un aumento del riesgo de malformaciones en mujeres embarazadas. Los estudios sobre la reproducción en animales han mostrado efectos adversos en el feto con exposiciones sistémicas muy elevadas. No existen estudios adecuados sobre el uso del formoterol en mujeres embarazadas.

En tales condiciones, Vannair debe administrarse únicamente si el beneficio esperado para la madre supera los posibles riesgos para el feto. Especialmente durante el primer trimestre de embarazo y poco después del parto, el uso de Vannair requiere una consideración especial.

Existen datos científicos exhaustivos que muestran un bajo riesgo de efectos adversos para el feto en caso de exposición accidental.

Un estudio de farmacología clínica mostró que la budesonida administrada con un inhalador Turbuhaler® se excreta en la leche materna. Sin embargo, no se detectó budesonida en las muestras de sangre de los lactantes. Basándose en los parámetros farmacocinéticos, se estima que la concentración en el plasma del lactante es inferior al 0,17% de la concentración en el plasma de la madre. Por lo tanto, no se esperan efectos debidos a la budesonida en lactantes cuyas madres reciben dosis terapéuticas de Vannair.

No se sabe si el formoterol se excreta en la leche materna humana. Se detectaron pequeñas cantidades de formoterol en la leche materna de ratas. La administración de Vannair a mujeres que amamantan sólo debe contemplarse si el beneficio esperado para la madre supera los posibles riesgos para el bebé.

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

Vannair no afecta la capacidad de concentración al conducir o utilizar máquinas.

## **Sobredosis:**

### Budesonida

La inhalación de dosis mayores de las recomendadas puede provocar la inhibición del eje hipotálamo-hipófisis-suprarrenales a corto plazo o incluso durante un periodo prolongado.

No se prevé que una sobredosis aguda de budesonida, incluso con dosis muy elevadas, representará un problema clínico. Cuando se utilizan dosis excesivas de manera crónica, pueden presentarse efectos glucocorticosteroides sistémicos.

### Formoterol

Una sobredosis de formoterol provocará probablemente los efectos característicos de los agonistas adrenérgicos  $\beta_2$  tales como temblor, cefalea, náuseas, vómito, palpitaciones, taquicardia, así como hipotensión, acidosis metabólica, hipopotasemia e hiperglucemia. En caso de sobredosis puede estar indicado un tratamiento de apoyo y sintomático. La administración durante tres horas de una dosis de 90  $\mu\text{g}$  a pacientes con obstrucción bronquial aguda no planteó problemas de seguridad.

### Sobredosis aguda

Si el medicamento se administró por vía oral menos de 1 hora antes y si una intoxicación grave es muy posible, proceder de la siguiente manera:

Lavado gástrico seguido de administración de carbón (tal vez varias veces),

Supervisión y corrección de las concentraciones de electrolitos y del equilibrio acidobásico

Administración de betabloqueadores cardiosselectivos tomando las precauciones correspondientes, teniendo en mente el riesgo de desencadenamiento del asma.

## **Propiedades farmacodinámicas:**

Código ATC: R03AK07

Vannair contiene budesonida y formoterol, los cuales tienen distintos mecanismos de acción y ejercen efectos aditivos en las afecciones obstructivas de las vías respiratorias.

Vannair en IDP contiene una suspensión para inhalación. Al accionar el IDP, una porción de la suspensión es expulsada de la lata a gran velocidad. Cuando el paciente inhala por la boquilla y al mismo tiempo acciona el inhalador, la sustancia es depositada en los pulmones.

### Mecanismo de acción / propiedades farmacodinámicas

A continuación se comentan los mecanismos de acción respectivos de los dos medicamentos.

### Budesonida

La budesonida es un glucocorticosteroide que ejerce un efecto antiinflamatorio local. Se desconoce el mecanismo de acción exacto de los glucocorticosteroides en el tratamiento de las afecciones obstructivas de las vías respiratorias.

La eficacia específica de la budesonida, medida en función de su afinidad hacia los receptores de glucocorticosteroides, es 15 veces mayor que la de la prednisolona.

Los efectos se manifestaron con la dosis de 800  $\mu\text{g}$  (reducción de aproximadamente un 80% de las concentraciones de cortisol con respecto a los valores normales), y pacientes aislados mostraron una caída abrupta de tales concentraciones. Un estudio a largo plazo mostró que los niños y adolescentes tratados con dosis bajas a intermedias de budesonida inhalada alcanzan finalmente la estatura prevista a la edad adulta. Sin embargo, se ha observado una pequeña disminución inicial y transitoria del crecimiento (de aproximadamente 1 cm), normalmente durante el primer año de tratamiento.

### Formoterol

El formoterol, en forma de racemato, es un estimulante  $\beta_2$  selectivo que produce relajación del músculo liso bronquial en los pacientes con obstrucción reversible de las vías respiratorias. El efecto broncodilatador se observa rápidamente (1 a 3 minutos después de la inhalación) y dura 12 horas después de la administración de una dosis única.

#### Eficacia clínica

##### Asma

La equivalencia terapéutica entre Vannair en IDP y otra combinación fija de budesonida y formoterol (en inhalador activado por la inspiración) se demostró en dos estudios clínicos sobre la eficacia y la seguridad que utilizaron dosis intermedias y altas en pacientes asmáticos de 6 a 79 años. Un estudio a largo plazo sobre la seguridad confirmó que Vannair en IDP y la combinación fija de budesonida y formoterol (en inhalador activado por la inspiración) tienen perfiles de seguridad y tolerabilidad comparables.

Los estudios clínicos realizados en adultos han demostrado que la adición del formoterol a la budesonida mejora los síntomas asmáticos y la función pulmonar y reduce las agudizaciones.

El efecto en la función pulmonar de Symbicort Turbuhaler administrado únicamente como tratamiento de mantenimiento fue equivalente al de la combinación libre de budesonida y formoterol en inhaladores separados en adultos, y superior al de la budesonida sola en adultos y niños. Todos los grupos de tratamiento utilizaron un agonista beta2 de acción corta según las necesidades. No se observaron signos de atenuación del efecto antiasmático con el tiempo.

##### EPOC

Se evaluaron la eficacia y la seguridad de Vannair en el tratamiento de pacientes con EPOC moderada a grave en un estudio de 12 meses y en otro de 6 meses. En estos estudios, Vannair 160/4.5 fue superior al placebo, a la budesonida y al formoterol en cuanto al volumen espiratorio forzado en 1 segundo (VEF1) tanto después de la dosis como antes de ella (concentración mínima). En el estudio de 12 meses, Vannair también

fue superior al placebo y al formoterol en cuanto a la cantidad de agudizaciones graves y al tiempo transcurrido hasta la primera agudización grave de EPOC (definida como un empeoramiento de la EPOC que requiere la utilización de corticoides orales o la hospitalización del paciente). Por lo tanto, se demostró la contribución de la budesonida y del formoterol al efecto de Vannair. En ambos estudios, con respecto al placebo, Vannair también redujo significativamente la disnea, el consumo de medicamentos de rescate y el número de despertares nocturnos y mejoró la calidad de vida relacionada con la salud. En subconjuntos de pacientes de ambos estudios se obtuvieron determinaciones sucesivas del VEF1 durante 12 horas. La mediana del tiempo transcurrido hasta el inicio del efecto broncodilatador (mejora del VEF1 >15%) fue de 5 minutos al final del tratamiento con Vannair 160/4.5. La mejora máxima del VEF1 se observó aproximadamente 2 horas tras la administración de la dosis y el efecto broncodilatador se mantuvo generalmente durante 12 horas después de la dosis. El tratamiento fue bien tolerado.

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

Los parámetros farmacocinéticos de la budesonida y el formoterol fueron comparables después de su administración en forma separada o en una combinación fija.

No hay indicios de interacciones farmacocinéticas entre la budesonida y el formoterol.

##### Absorción

Después de la administración de la combinación fija, el ABC, la velocidad de absorción y las concentraciones plasmáticas máximas de la budesonida fueron más altas, mientras que las concentraciones plasmáticas máximas del formoterol fueron ligeramente más bajas.

##### Budesonida

Después de la inhalación, la cantidad media de budesonida depositada en los pulmones oscila entre el 25% y el 30% de la dosis medida.

Después de la inhalación oral de una dosis única de 800 µg de budesonida, la concentración plasmática máxima es de aproximadamente 4 nmol/l y se alcanza en un plazo de 30 minutos.

La biodisponibilidad sistémica de la budesonida es de aproximadamente el 38% de la dosis medida.

La farmacocinética de la budesonida es proporcional a la dosis en el intervalo de dosis recomendado en la práctica clínica.

#### Formoterol

El formoterol inhalado se absorbe rápidamente y las concentraciones plasmáticas máximas se alcanzan en un plazo de 10 minutos después de la inhalación.

En los estudios, la cantidad media de formoterol depositada en los pulmones después de la inhalación osciló entre el 21% y el 37% de la dosis medida. La biodisponibilidad sistémica del formoterol es del 46% de la dosis medida.

#### Distribución

##### Budesonida

El volumen de distribución de la budesonida es de aproximadamente 3 l/kg y la unión a las proteínas plasmáticas del 90% en promedio.

#### Formoterol

El volumen de distribución del formoterol es de aproximadamente 4 l/kg y la unión a las proteínas plasmáticas de aproximadamente un 50%.

#### Metabolismo

No hay indicaciones de interacciones metabólicas ni de reacciones de desplazamiento entre el formoterol y la budesonida.

##### Budesonida

La budesonida es objeto de una extensa biotransformación hepática de primer paso (aproximadamente el 90%), convirtiéndose en metabolitos con una baja actividad glucocorticosteroide. La actividad glucocorticosteroide de los principales metabolitos, la 6-β-hidroxi-budesonida y la 16-α-hidroxiprednisolona, es inferior al 1% de la actividad de la budesonida. La budesonida se elimina por metabolismo, principalmente por la enzima CYP3A, una subfamilia del citocromo P450.

#### Formoterol

El formoterol es metabolizado por glucuronidación directa y O-desmetilación. Los metabolitos consisten básicamente en conjugados inactivados.

#### Eliminación

##### Budesonida

Los metabolitos de la budesonida se eliminan en la orina en forma intacta o conjugada. Sólo se han detectado cantidades insignificantes de budesonida intacta en la orina.

La budesonida muestra una elevada depuración sistémica en adultos sanos (aproximadamente 1.2 litros/min) y su vida media de eliminación plasmática después de la administración intravenosa es de 4 horas en promedio.

#### Formoterol

La mayor parte de la dosis de formoterol se elimina por metabolismo. Del 6 al 10% de la dosis de formoterol suministrada se elimina en la orina sin metabolizarse; por vía intravenosa, aproximadamente el 20% de la dosis se elimina en la orina sin metabolizarse. El formoterol presenta una elevada depuración sistémica (aproximadamente 1.4 litros/min) y su vida media de eliminación terminal es de 17 horas en promedio

Farmacocinética en niños de 6 años o más

No se ha estudiado la farmacocinética de una combinación fija de budesonida/formoterol en niños. No hay motivos para suponer que la farmacocinética de la budesonida o del formoterol será diferente entre niños y adultos.

Farmacocinética en situaciones clínicas especiales

No se dispone de información sobre el uso de Vannair en pacientes con insuficiencia hepática o renal. Dado que la budesonida y el formoterol se eliminan básicamente por metabolismo hepático, puede esperarse un aumento de la exposición en pacientes con cirrosis hepática grave.

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

Cuando el inhalador es nuevo o no se ha utilizado durante más de una semana, cebarlo efectuando dos descargas al aire.

Modo de empleo:

Agite el inhalador suavemente para mezclar el contenido.

Retire la cubierta de la boquilla. Sostenga el envase en posición recta.

Espire profundamente, introduzca la boquilla en la boca y cierre los labios.

Mientras inspira lenta y profundamente, presione el envase firmemente para liberar el medicamento. Siga inspirando.

Retenga la respiración lo más que pueda sin sentirse incómodo. Retire el inhalador y deje de presionar el envase.

Si necesita más de una inhalación, repita los pasos 3, 4 y 5.

Coloque nuevamente la cubierta protectora.

Para limpiar el inhalador, retire la cubierta protectora y limpie la boquilla por dentro y por fuera con un paño seco. No sumerja el inhalador en agua. Limpie el inhalador por lo menos una vez a la semana.

Para minimizar el riesgo de aftas orofaríngeas, enjuáguese la boca con agua después de inhalar la dosis prescrita.

Coloque nuevamente la cubierta protectora después de cada aplicación.

La flecha del contador de la parte superior del inhalador señala el número de inhalaciones (descargas) restantes en el inhalador. Cuando el contador indique cero ("0"), el inhalador deberá desecharse aunque no se sienta vacío porque ya no podrá liberar una cantidad suficiente de principio activo

La lata contiene un líquido a presión; por lo tanto, no debe exponerse a temperaturas superiores a 50°C, dañarse, abrirse ni quemarse.

**Fecha de aprobación/revisión del texto:** 30 de diciembre de 2014.