

## RESUMEN DE LAS CARACTERÍSTICAS DEL PRODUCTO

<b>Nombre del producto:</b>	BUDESONIDA 200 mcg + FUMARATO DE FORMOTEROL DIHIDRATADO 6 mcg
<b>Forma farmacéutica:</b>	Suspensión para inhalación oral
<b>Fortaleza:</b>	--
<b>Presentación:</b>	Estuche por 1 frasco de AL presurizado con válvula dosificadora y dispositivo inhalador oral con 120 dosis.
<b>Titular del Registro Sanitario, ciudad, país:</b>	ALFARMA S.A., Ciudad de Panamá, Panamá.
<b>Fabricante (s) del producto, ciudad (es), país (es):</b>	GETZ PHARMA (PVT.) LTD., Karachi, Pakistán. Producto terminado.
<b>Número de Registro Sanitario:</b>	M-24-006-R03
<b>Fecha de Inscripción:</b>	2 de febrero de 2024.
<b>Composición:</b>	
Cada inhalación contiene:	
Budesonida (micronizada)	
*Se añade un 15 % de exceso.	200,0 mcg*
Fumarato de formoterol dihidratado micronizado	
*Se añade un 20 % de exceso.	6,0 mcg*
Etanol Absoluto	
Sorbitán Trioleato	
Propelente HFA 134a	
<b>Plazo de validez:</b>	18 meses
<b>Condiciones de almacenamiento:</b>	Almacenar por debajo de 30 °C. No congelar. Protéjase de la luz.

### Indicaciones terapéuticas:

BUDESONIDA 200 mcg + FUMARATO DE FORMOTEROL DIHIDRATADO 6 mcg se indica en pacientes de 12 años de edad y mayores, como una terapia de mantenimiento a largo plazo, dos veces al día en:

Asma- Para pacientes que no están adecuadamente controlados con otros medicamentos o que la severidad de la enfermedad garantiza dos terapias de mantenimiento.

Enfermedad Pulmonar Obstructiva Crónica (EPOC), incluyendo bronquitis crónica y enfisema.

Este medicamento NO está indicado para el alivio del broncoespasmo agudo.

Este medicamento NO está indicado en pacientes cuya asma esté adecuadamente controlada con dosis bajas o medias de corticosteroides inhalados.

### Contraindicaciones:

Tratamiento primario del estado asmático o episodios agudos de asma o EPOC.

Hipersensibilidad a la Budesonida o al Fumarato de Formoterol Dihidratado o cualquier otro excipiente de la formulación.

Deterioro agudo del asma o episodios potencialmente peligrosos para la vida de asma o de EPOC.

**Precauciones:**

Ver Advertencias.

**Advertencias especiales y precauciones de uso:**

Riesgo de asma relacionada con muerte con los agonistas adrenérgicos  $\beta_2$  de acción prolongada.

Los agonistas- $\beta_2$  adrenérgicos de acción prolongada (LABA) como formoterol pueden incrementar el riesgo de asma relacionada con muerte. Por lo tanto, utilizar BUDESONIDA 200 mcg + FUMARATO DE FORMOTEROL DIHIDRATADO 6 mcg solamente si el asma no está adecuadamente controlada por otros medicamentos reguladores del asma o si la severidad de la enfermedad autoriza claramente el inicio del tratamiento con ambos corticosteroides inhalados y LABA. Una vez que se alcance y se mantenga el control del asma, evaluar al paciente a intervalos regulares y dar un paso abajo en la terapia (por ej. descontinuo BUDESONIDA 200 mcg + FUMARATO DE FORMOTEROL DIHIDRATADO 6 mcg), si es posible sin pérdida del control del asma, y mantener al paciente con un medicamento de control de asma de acción prolongada, tal como un corticosteroide inhalado.

**Deterioro de la Enfermedad y Episodios Agudos**

Al empezar el tratamiento con BUDESONIDA 200 mcg + FUMARATO DE FORMOTEROL DIHIDRATADO 6 mcg, los pacientes que han estado tomando agonistas- $\beta_2$ , orales o inhalados, de acción corta de forma regular (ej., 4 veces al día) deben instruirse para descontinuar el uso regular de estos fármacos.

Uso excesivo de BUDESONIDA 200 mcg + FUMARATO DE FORMOTEROL DIHIDRATADO 6 mcg, con otros agonistas-  $\beta_2$  adrenérgicos de acción prolongada.

No usar este medicamento más a menudo o a dosis mayores que las recomendadas. O conjuntamente con otros agonistas- $\beta_2$  (e.g., Salmeterol, fumarato de formoterol, tartrato de arformoterol) por cualquier razón, incluyendo la prevención de broncoespasmo inducido por el ejercicio (EIB) o el tratamiento de asma o COPD, ya que esto puede causar efectos cardiovasculares clínicamente significativos y muerte.

**Efectos locales**

BUDESONIDA 200 mcg + FUMARATO DE FORMOTEROL DIHIDRATADO 6 mcg puede causar afta orofaríngea. Cuando se desarrolla una infección, debe iniciarse una terapia antifúngica local o sistémica. Detener temporalmente la terapia con BUDESONIDA 200 mcg + FUMARATO DE FORMOTEROL DIHIDRATADO 6 mcg si fuera necesario.

**Pulmonía y otras infecciones del Tracto Respiratorio Inferior**

Monitorear los pacientes con COPD para infecciones de las vías respiratorias inferiores, incluyendo pulmonía, ya que las características clínicas de la pulmonía y de las exacerbaciones frecuentemente se solapan.

**Inmunosupresión**

Los corticosteroides suprimen el sistema inmune así que los pacientes son más susceptibles a las infecciones. La varicela y el sarampión pueden tener un curso más serio o aún fatal en tales individuos. Si están expuestos a las infecciones, puede indicarse la terapia con globulina inmune de Varicela zoster (VZIG), o el pool de inmunoglobulina intravenoso (IVIG), según sea apropiado. Si están expuestos al sarampión, puede indicarse la profilaxis con un

pool de inmunoglobulina intramuscular (IG). Si se desarrolla varicela, considerar el tratamiento con un agente antiviral.

Utilizar BUDESONIDA 200 mcg + FUMARATO DE FORMOTEROL DIHIDRATADO 6 mcg con precaución en pacientes con tuberculosis de las vías respiratorias activa o quiescente; infecciones sistémicas no tratadas fúngicas, bacterianas, virales o parasíticas; o herpes simple ocular.

Pacientes de transferencia de la terapia sistémica del corticoesteroide

Los pacientes que requieren los corticosteroides orales (BUDESONIDA 200 mcg + FUMARATO DE FORMOTEROL DIHIDRATADO 6 mcg) deben hacer el retiro de los corticosteroides sistémicos lentamente porque han ocurrido muertes debido a insuficiencia suprarrenal en pacientes con asma. Después del retiro de los corticosteroides sistémicos, se requieren un número de meses para la recuperación de la función (HPA) hipotalámico-pituitario-suprarrenal.

La transferencia del corticosteroides sistémico al inhalado puede desenmascarar las condiciones que fueron suprimidas previamente por el corticosteroides sistémico (ej., rinitis, conjuntivitis, eczema, artritis, condiciones eosinófilas). Algunos pacientes pueden experimentar síntomas del retiro sistémico activo de los corticoesteroides.

Los pacientes deben también instruirse para llevar una tarjeta de advertencia indicando que pueden necesitar corticosteroides sistémicos suplementarios durante períodos de tensión o de un ataque de asma severo. Función de pulmón (el volumen espiratorio forzado malo en 1 segundo [FEV1] o el flujo espiratorio máximo de la mañana [PEF], uso del beta-agonista, y los síntomas del asma se deben supervisar cuidadosamente durante el retiro de corticosteroides orales.

Hipercorticismo y supresión suprarrenal

Supervisar a pacientes tratados con BUDESONIDA 200 mcg + FUMARATO DE FORMOTEROL DIHIDRATADO 6 mcg para los efectos sistémicos del corticosteroides como hipercorticismo y supresión suprarrenal, particularmente cuando se administran dosis más altas de budesonida por largo tiempo. Si ocurren tales efectos, reducir la dosificación de BUDESONIDA 200 mcg + FUMARATO DE FORMOTEROL DIHIDRATADO 6 mcg lentamente.

Broncoespasmo paradójico y síntomas de la vía respiratoria superior

BUDESONIDA 200 mcg + FUMARATO DE FORMOTEROL DIHIDRATADO 6 mcg puede causar broncoespasmo paradójico peligroso para la vida que se debe tratar inmediatamente con un broncodilatador inhalado de acción corta. BUDESONIDA 200 mcg + FUMARATO DE FORMOTEROL DIHIDRATADO 6 mcg debe continuarse inmediatamente e instituir una terapia alternativa.

Efectos cardiovasculares y del sistema nervioso central (CNS)

El uso excesivo de BUDESONIDA 200 mcg + FUMARATO DE FORMOTEROL DIHIDRATADO 6 mcg puede causar efectos cardiovasculares y del CNS como convulsiones, angina, hipertensión/hipotensión, taquicardia, arritmias, nerviosismo, dolor de cabeza, temblor, palpitación, náusea, vértigos, fatiga, malestar e insomnio. Por lo tanto, utilizar BUDESONIDA 200 mcg + FUMARATO DE FORMOTEROL DIHIDRATADO 6 mcg con precaución en pacientes con trastornos cardiovasculares.

Reducción de la densidad mineral ósea (BMD)

El uso a largo plazo de BUDESONIDA 200 mcg + FUMARATO DE FORMOTEROL DIHIDRATADO 6 mcg puede causar la reducción en la BMD. Determinar la BMD antes y periódicamente después de comenzar terapia con este medicamento.

Efecto en el crecimiento

BUDESONIDA 200 mcg + FUMARATO DE FORMOTEROL DIHIDRATADO 6 mcg puede causar reducción en la velocidad del crecimiento en pacientes pediátricos. La dosificación se debe titular a la dosis efectiva más baja con la supervisión regular del crecimiento del paciente.

#### Glaucoma y cataratas

Supervisar de cerca a pacientes con un cambio en la visión o con historia de incremento en intraocular la presión, glaucoma, y/o de cataratas.

#### Condiciones eosinofílicas y Síndrome de Churg-Strauss

Los médicos deben estar alertas a la eosinofilia, vasculitis de Churg-Strauss, empeoramiento de los síntomas pulmonares, complicaciones cardíacas, y/o neuropatía en los pacientes que se han cambiado de oral a corticosteroides inhalados.

#### Condiciones coexistentes

Utilizar con precaución BUDESONIDA 200 mcg + FUMARATO DE FORMOTEROL DIHIDRATADO 6 mcg FORTIDE en pacientes con trastornos convulsivos, tirotoxicosis, diabetes mellitus, cetoacidosis y en aquellos que sean inusualmente susceptibles a las aminas simpaticomiméticas.

#### Hipocalcemia

BUDESONIDA 200 mcg + FUMARATO DE FORMOTEROL DIHIDRATADO 6 mcg puede causar hipocalcemia significativa, que generalmente es transitoria y no requiere suplementación.

#### Uso Geriátrico

No es necesario ajuste de dosis en pacientes geriátricos.

#### Deterioro Hepático

El deterioro hepático puede dar lugar a la acumulación de budesonida o de fumarato de formoterol en el plasma. Debe monitorearse estrechamente a los pacientes con deterioro hepático.

#### Deterioro Renal

No se han realizado estudios de farmacocinética usando BUDESONIDA 200 mcg + FUMARATO DE FORMOTEROL DIHIDRATADO 6 mcg en pacientes con deterioro renal.

Se debe tener precaución con los pacientes con intervalo QTc prolongado, ya que el formoterol puede prolongar por sí solo este intervalo.

#### Efectos indeseables:

Clase de Sistema de Órganos	Reacciones Adversas al Fármaco
Infecciones e infestaciones	Infecciones por Cándida en la orofaringe, neumonía (en pacientes COPD).
Trastornos del Sistema Inmune	Reacciones de hipersensibilidad inmediatas y retrasadas, ej. exantema, urticaria, prurito, dermatitis, angioedema y reacción anafiláctica.
Trastornos Endocrinos	Síndrome de Cushing, supresión suprarrenal, retardo en el crecimiento, disminución de la densidad mineral ósea.
Trastornos del Metabolismo y Nutrición	Hipocalcemia, Hiperglucemia
Trastornos Psiquiátricos	Agresión, hiperactividad psicomotora, ansiedad,

	trastornos del sueño, depresión, cambios del comportamiento (predominante en niños).
Trastornos del Sistema Nervioso	Dolor de cabeza, temblor, Mareos, trastornos del gusto.
Trastornos Oculares	Visión borrosa, Catarata, incremento en la presión intraocular y glaucoma.
Trastornos Cardiacos	Palpitaciones, taquicardia, arritmias cardiacas, ej. fibrilación atrial, taquicardia supraventricular, extrasístoles, Angina pectoris, prolongación del intervalo- QTc.
Trastornos Vasculares	Variaciones de la presión sanguínea.
Trastornos Respiratorios, Torácicos y Mediastinales	Irritación leve de la garganta, tos, ronquera, Broncoespasmo, disfonía.
Trastornos Gastrointestinales	Náusea, Candidiasis orofaríngea
Trastornos de la Piel y Tejido Subcutáneo	Contusiones
Trastornos Musculoesqueléticos y del Tejido Conectivo	Calambres musculares

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

BUDESONIDA 200 mcg + FUMARATO DE FORMOTEROL DIHIDRATADO 6 mcg debe administrarse como 2 inhalaciones dos veces al día (mañana y tarde, aproximadamente cada 12 horas) diariamente por inhalación oral solamente, para el tratamiento tanto del asma como EPOC.

Asma: Basar la dosis inicial en la severidad del asma. La dosis máxima recomendada es una inhalación dos veces al día.

La mejoría en el control del asma que sigue a la administración inhalada de BUDESONIDA 200 mcg + FUMARATO DE FORMOTEROL DIHIDRATADO 6 mcg puede ocurrir a los 15 minutos del inicio del tratamiento, aunque el beneficio máximo puede no alcanzarse hasta 2 semanas o más después del tratamiento inicial.

Los pacientes experimentarán individualmente un rango variable al inicio y un grado de alivio del síntoma.

Si un régimen de dosificación previamente eficaz de este medicamento no puede proporcionar el control adecuado del asma, considerar agregar un corticosteroides inhalado/oral adicional.

Si los síntomas de asma/EPOC se presentan en el período entre las dosis, se debe tomar un  $\beta_2$ -agonista inhalado de corta duración para el alivio inmediato.

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

Inhibidores CYP3A4 (ej. ketoconazol, ritonavir, atazanavir, claritromicina, indinavir, itraconazol, nefazodona, nelfinavir, saquinavir, telitromicina): Incrementan los niveles plasmáticos de budesonida.

Inhibidores-MAO y antidepresivos tricíclicos: Potencian los efectos del formoterol.

Bloqueadores del receptor de  $\beta$ -adrenérgico: Puede bloquear el efecto pulmonar del Formoterol y puede causar broncoespasmo en pacientes con asma. Si no hay alternativa

aceptable a los  $\beta$ -bloqueadores, considerar un  $\beta$ -bloqueador cardioselectivo, aunque con precaución.

Diuréticos: la co-administración de BUDESONIDA 200 mcg + FUMARATO DE FORMOTEROL DIHIDRATADO 6 mcg con diuréticos ahorradores de potasio (ej. de lazo o diurético tiazida) puede empeorar los cambios del ECG y/o la hipocalcemia causados por los diuréticos.

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

#### Embarazo

BUDESONIDA 200 mcg + FUMARATO DE FORMOTEROL DIHIDRATADO 6 mcg debe usarse en madres embarazadas o que lactan solamente si el beneficio potencial para la madre justifica el riesgo potencial para el feto. En mujeres con asma pobremente o moderadamente controlada, hay un riesgo creciente de varios resultados adversos perinatales tales como preeclampsia en la madre y prematuridad, bajo peso al nacimiento, y pequeños para la edad gestacional en el neonato.

#### Lactancia Materna

BUDESONIDA 200 mcg + FUMARATO DE FORMOTEROL DIHIDRATADO 6 mcg debe usarse en las madres que lactan solamente si el beneficio potencial para la madre justifica el riesgo potencial para el infante.

#### Uso Pediátrico

No se ha establecido la seguridad y eficacia en pacientes menores de 12 años.

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

No procede.

### **Sobredosis:**

Budesonida: El potencial para los efectos tóxicos agudos que siguen a una sobredosis de budesonida es bajo. Si se utilizan en dosis excesivas por períodos prolongados, con los corticosteroides sistémicos puede ocurrir hipercorticismismo.

Formoterol: La sobredosis de Formoterol puede causar convulsiones, angina, hipotensión, taquicardia, taquiarritmias atriales y ventriculares, nerviosismo, dolor de cabeza, temblor, palpitaciones, calambres musculares, náusea, vértigos, trastornos del sueño, acidosis metabólica, hiperglucemia e hipocalcemia, fallo cardíaco e incluso muerte. El tratamiento de la sobredosificación del formoterol consiste en discontinuar el medicamento junto con la institución de la terapia sintomática y/o de apoyo apropiada. Un bloqueador cardioselectivo  $\beta$  receptor puede ser utilizado juiciosamente, considerando que tal medicamento puede producir el broncoespasmo. Supervisar la función cardíaca en casos de sobredosificación.

### **Propiedades farmacodinámicas:**

Código ATC: R03AK07

Grupo farmacoterapéutico: R: Sistema respiratorio, R03: Agentes contra padecimientos obstructivos de las vías respiratorias, R03A: Adrenérgicos, Inhalatorios, R03AK: Adrenérgicos y otros agentes contra padecimientos obstructivos de las vías respiratorias.

Budesonida/formoterol contiene los dos fármacos, los cuales tienen diferentes mecanismos de acción y producen efectos aditivos en términos de la reducción de las exacerbaciones del asma. A continuación, se describe los mecanismos de acción de ambas sustancias.

#### Budesonida

La budesonida es un glucocorticosteroide que, al administrarse por inhalación, ejerce una acción antiinflamatoria en las vías respiratorias en función de la dosis, provocando una reducción de los síntomas y de las exacerbaciones del asma. La budesonida inhalada tiene

efectos adversos menos graves que los corticosteroides sistémicos. Se desconoce el mecanismo exacto responsable del efecto antiinflamatorio de los glucocorticosteroides.

**Formoterol**

El formoterol es un agonista selectivo de los receptores adrenérgicos  $\beta_2$  que, al administrarse por inhalación, produce una relajación rápida y prolongada del músculo liso bronquial de los pacientes con obstrucción reversible de las vías respiratorias. El efecto broncodilatador depende de la dosis y se inicia en 1 a 3 minutos. El efecto tiene una duración de al menos 12 horas después de la administración de una sola dosis.

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

**Absorción**

Se ha demostrado que la combinación de dosis fijas de budesonida y formoterol y los productos individuales correspondientes son bioequivalentes con respecto a la exposición sistémica a la budesonida y al formoterol, respectivamente. Aun así, en comparación con los productos individuales, se observó un pequeño aumento de la supresión de cortisol después de la administración de la combinación de dosis fija. Se consideró que esta diferencia no tiene algún impacto en la seguridad clínica.

No hubo evidencias de interacciones farmacocinéticas entre la budesonida y el formoterol.

Los parámetros farmacocinéticos de las sustancias respectivas fueron comparables después de administrar la budesonida y el formoterol como monoproductos o como la combinación de dosis fija. En el caso de la budesonida, el área bajo la curva (ABC) fue ligeramente mayor, la tasa de absorción fue más rápida y la concentración plasmática máxima fue mayor después de la administración de la combinación fija. Para el formoterol, la concentración plasmática máxima fue similar después de la administración de la combinación fija. La budesonida inhalada se absorbe rápidamente y la concentración plasmática máxima se alcanza a los 30 minutos después de la inhalación. En los estudios, la cantidad media de budesonida depositada en los pulmones después de la inhalación con el inhalador de polvo varió entre el 32 % y el 44 % de la dosis administrada. La biodisponibilidad sistémica es de alrededor del 49 % de la dosis administrada. En los niños de 6 a 16 años de edad, la cantidad depositada en los pulmones fue similar a lo observado en los adultos que recibieron la misma dosis.

No se determinaron las concentraciones plasmáticas resultantes.

El formoterol inhalado se absorbe rápidamente y la concentración plasmática máxima se alcanza a los 10 minutos después de la inhalación. En los estudios, la cantidad media de formoterol depositado en los pulmones después de la inhalación con el inhalador de polvo varió entre el 28 % y el 49 % de la dosis liberada. La biodisponibilidad sistémica es de alrededor del 61 % de la dosis liberada.

**Distribución y biotransformación**

La unión a las proteínas plasmáticas representa aproximadamente un 50 % para el formoterol y un 90 % para la budesonida. El volumen de distribución es de alrededor de 4 L/kg para el formoterol, y de 3 L/kg para la budesonida. El formoterol se inactiva mediante reacciones de conjugación (se forman metabolitos activos O-desmetilados y desformilados, que se detectan principalmente en forma de conjugados inactivados). La budesonida sufre una extensa biotransformación hepática de primer paso (aproximadamente el 90 %), para formar metabolitos que tienen poca actividad glucocorticosteroide. La actividad glucocorticosteroide de los principales metabolitos, la 6-beta-hidroxibudesonida y 16-alfa-hidroxiprednisolona, es inferior al 1 % de la actividad de la budesonida. No hay indicaciones de interacciones metabólicas o de reacciones de desplazamiento entre el formoterol y la budesonida.

**Eliminación**

La mayor parte de la dosis de formoterol se transforma por metabolismo hepático, seguido de una eliminación renal. Después de la inhalación, del 8 % al 13 % de la dosis de

formoterol liberada se elimina por la orina sin metabolizarse. El formoterol presenta un aclaramiento sistémico elevado (aproximadamente 1,4 L/min) y una semivida de eliminación terminal media de 17 horas.

La budesonida se elimina por el metabolismo, siendo catalizada principalmente por la enzima CYP3A4. Los metabolitos de la budesonida se eliminan como tales o en forma conjugada en la orina. Sólo se han detectado cantidades insignificantes de budesonida no modificada en la orina. La budesonida muestra un aclaramiento sistémico elevado (aproximadamente 1,2 L/min) y una semivida plasmática de eliminación media de 4 horas después de la administración intravenosa.

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

No procede.

**Fecha de aprobación/ revisión del texto:** 2 de febrero de 2024.