

## RESUMEN DE LAS CARACTERÍSTICAS DEL PRODUCTO

<b>Nombre del producto:</b>	SYMBICORT TURBUHALER® 160 µg / 4.5 µg / dosis
<b>Forma farmacéutica:</b>	Polvo para inhalación oral
<b>Fortaleza:</b>	--
<b>Presentación:</b>	Estuche por un frasco inhalador de PP/PC/HDPE/LDPE/LLDPE/PBT con 60 ó 120 dosis.
<b>Titular del Registro Sanitario, ciudad, país:</b>	ASTRAZENECA U.K. LIMITED, Luton, Reino Unido de Gran Bretaña e Irlanda del Norte.
<b>Fabricante (s) del producto, ciudad (es), país (es):</b>	ASTRAZENECA AB, Södertälje, Suecia. Producto terminado.
<b>Número de Registro Sanitario:</b>	M-04-004-R03
<b>Fecha de Inscripción:</b>	6 de enero de 2004.
<b>Composición:</b>	
Cada inhalación contiene:	
Budesonida micronizada	160,0 µg
Fumarato de formoterol dihidratado	4,5 µg
Lactosa monohidratada	730 µg
<b>Plazo de validez:</b>	24 meses
<b>Condiciones de almacenamiento:</b>	Almacenar por debajo de 30 °C.

### Indicaciones terapéuticas:

Asma

Symbicort Turbuhaler está indicado en adultos y adolescentes (12 años y mayores), para el tratamiento del asma, para lograr el control general del asma, incluido el alivio de los síntomas y la reducción del riesgo de exacerbaciones (ver Sección Dosis y forma de administración).

Enfermedad Pulmonar Obstructiva Crónica (EPOC)

Symbicort está indicado para el tratamiento sintomático de la EPOC moderada a grave ( $FEV_1 \leq 50\%$  predicho normal) en adultos con síntomas frecuentes a pesar del uso prolongado de broncodilatadores y/o antecedentes de exacerbaciones recurrentes. Symbicort no está indicado para el inicio de la terapia broncodilatadora en la EPOC.

### Contraindicaciones:

Hipersensibilidad a budesonida, formoterol o lactosa.

### Precauciones:

Ver Advertencias.

### Advertencias especiales y precauciones de uso:

El tratamiento del asma o la EPOC debe realizarse de acuerdo con las recomendaciones del médico o las guías nacionales actuales de tratamiento.

Los pacientes con asma deben tener un plan de acción personal para el asma diseñado en asociación con su profesional de la salud. Este plan debe incorporar un régimen de tratamiento gradual que puede instituirse si el asma del paciente mejora o empeora.

Se debe aconsejar a los pacientes que tengan su aliviador disponible en todo momento, ya sea Symbicort Turbuhaler (para pacientes con asma con Symbicort como terapia de alivio antiinflamatorio y Symbicort como terapia de alivio antiinflamatorio más de mantenimiento) o un broncodilatador de acción corta por separado (para otros pacientes con asma que usan Symbicort Turbuhaler como terapia de mantenimiento de dosis fija solamente y para pacientes con EPOC).

El deterioro repentino y progresivo en el control del asma o la EPOC es potencialmente mortal y el paciente debe someterse a una evaluación médica urgente. En esta situación, se debe considerar la necesidad de aumentar la terapia con corticosteroides (por ejemplo, un ciclo de corticosteroides orales) o el tratamiento con antibióticos si hay una infección bacteriana. Para el tratamiento de exacerbaciones graves, un producto combinado de ICS y LABA solo no es suficiente. Se debe aconsejar a los pacientes que busquen atención médica si consideran que el tratamiento no es efectivo o si han excedido la dosis prescrita de Symbicort Turbuhaler.

Se recomienda que la dosis de mantenimiento se reduzca cuando se interrumpa el tratamiento a largo plazo, y la dosificación no debe interrumpirse abruptamente. La retirada completa de ICS no debe considerarse a menos que se requiera temporalmente para confirmar el diagnóstico de asma.

#### Uso de corticosteroides orales

Symbicort no debe usarse para iniciar el tratamiento con esteroides inhalados en pacientes que se transfieren desde esteroides orales. Se debe tener cuidado al comenzar el tratamiento con Symbicort, particularmente si hay alguna razón para sospechar que la función suprarrenal se vio afectada por una terapia previa con esteroides sistémicos.+

#### Posibles efectos sistémicos de ICS

Los ICS están diseñados para dirigir el suministro de glucocorticoides a los pulmones para reducir la exposición general a los glucocorticoides sistémicos y los efectos secundarios. Sin embargo, en dosis superiores a las recomendadas, el ICS puede tener efectos adversos; los posibles efectos sistémicos del ICS incluyen depresión del eje HPA, reducción de la densidad ósea, cataratas y glaucoma, y retraso de la tasa de crecimiento en niños y adolescentes. En pacientes dependientes de esteroides, el uso previo de esteroides sistémicos puede ser un factor contribuyente, pero tales efectos pueden ocurrir entre pacientes que usan solo ICS regularmente.

#### Supresión del eje HPA e insuficiencia suprarrenal

Se ha observado supresión del eje HPA dependiente de la dosis (como lo indica el ABC de cortisol en orina y/o plasma de 24 horas) con budesonida inhalada, aunque se preservaron los ritmos circadianos fisiológicos del cortisol en plasma. Esto indica que la supresión del eje HPA representa una adaptación fisiológica en respuesta a la budesonida inhalada, no necesariamente insuficiencia suprarrenal. No se ha establecido la dosis más baja que resulta en insuficiencia suprarrenal clínicamente relevante. Se han notificado casos muy raros de disfunción suprarrenal clínicamente relevante en pacientes que usan budesonida inhalada a las dosis recomendadas.

Las alteraciones clínicamente importantes del eje HPA y/o la insuficiencia suprarrenal inducida por estrés severo (por ejemplo, traumatismo, cirugía, infección en particular gastroenteritis u otras afecciones asociadas con la pérdida grave de electrolitos) podrían

estar relacionadas con la budesonida inhalada en poblaciones específicas de pacientes. Se trata de pacientes con tratamiento prolongado a la dosis más alta recomendada de Symbicort Turbuhaler y pacientes que reciben inhibidores concomitantes de CYP3A4 (ver Sección Interacciones con otros medicamentos y otras formas de interacción). El monitoreo de signos de disfunción suprarrenal es aconsejable en estos grupos de pacientes. Para estos pacientes, se debe considerar el tratamiento con glucocorticosteroides sistémicos adicionales durante períodos de estrés, un ataque de asma grave o cirugía electiva.

#### Densidad ósea

Si bien los corticosteroides pueden tener un efecto sobre la masa ósea a dosis altas, los estudios de seguimiento a largo plazo (3-6 años) del tratamiento con budesonida en adultos a las dosis recomendadas, no han demostrado un efecto negativo sobre la masa ósea en comparación con el placebo, incluido un estudio realizado en pacientes con alto riesgo de osteoporosis. No se ha establecido la dosis más baja que afecta la masa ósea.

Las mediciones de densidad mineral ósea en niños deben interpretarse con precaución ya que un aumento en el área ósea en niños en crecimiento puede reflejar un aumento en el volumen óseo. En tres grandes estudios a mediano y largo plazo (12 meses-6 años) en niños (5-16 años), no se observaron efectos sobre la densidad mineral ósea después del tratamiento con budesonida (189-1322 µg/día) en comparación con nedocromil, placebo o controles de la misma edad. Sin embargo, en un estudio pediátrico aleatorizado de 18 meses (n = 176; 5-10 años), la densidad mineral ósea disminuyó significativamente en 0.11 g/cm<sup>2</sup> (p = 0.023) en el grupo tratado con budesonida inhalada a través de Turbuhaler en comparación con el grupo tratado con cromoglicato disódico inhalado. La dosis de budesonida fue de 400 µg dos veces al día durante 1 mes, 200 µg dos veces al día durante 5 meses y 100 µg dos veces al día durante 12 meses y la dosis de cromoglicato disódico 10 mg tres veces al día. La importancia clínica de este resultado sigue siendo incierta.

#### Crecimiento

Los datos limitados de los estudios a largo plazo sugieren que la mayoría de los niños y adolescentes tratados con budesonida inhalada finalmente alcanzarán su estatura objetivo adulta. Sin embargo, se ha observado una reducción inicial pequeña pero transitoria en el crecimiento (aproximadamente 1 cm). Esto generalmente ocurre dentro del primer año de tratamiento.

Individuos raros pueden ser excepcionalmente sensibles a ICS. Se deben realizar mediciones de altura para identificar pacientes con sensibilidad incrementada. Los posibles efectos de crecimiento del tratamiento prolongado deben sopesarse frente al beneficio clínico. Para minimizar los efectos sistémicos del ICS, cada paciente debe ajustarse a su dosis más baja a la que se mantenga un control efectivo de los síntomas (ver Sección Dosis y forma de administración).

#### Disturbio visual

Se puede informar una alteración visual con el uso de corticosteroides sistémicos y tópicos. Si un paciente presenta síntomas como visión borrosa u otras alteraciones visuales, se debe considerar la derivación a un oftalmólogo para evaluar las posibles causas que pueden incluir cataratas, glaucoma o enfermedades raras como la coriorretinopatía serosa central (CSCR) que se han informado después del uso de corticosteroides sistémicos y tópicos.

#### Infecciones / tuberculosis

Los signos de una infección existente pueden enmascarse mediante el uso de altas dosis de glucocorticosteroides y pueden aparecer nuevas infecciones durante su uso. Se necesita atención especial en pacientes con tuberculosis pulmonar activa o quiescente o infecciones fúngicas, bacterianas o virales del sistema respiratorio.

### Sensibilidad a las aminas simpaticomiméticas

En pacientes con mayor susceptibilidad a las aminas simpaticomiméticas (por ejemplo, hipertiroidismo controlado de forma inadecuada), el formoterol debe usarse con precaución.

### Desordenes cardiovasculares

Los agonistas  $\beta_2$  tienen un potencial arritmogénico que debe considerarse antes de comenzar el tratamiento para el broncoespasmo.

Los efectos del formoterol en los estudios de toxicidad aguda y crónica se observaron principalmente en el sistema cardiovascular y consistieron en hiperemia, taquicardia, arritmias y lesiones miocárdicas. Estas son manifestaciones farmacológicas conocidas observadas después de la administración de altas dosis de agonistas de los adrenoceptores  $\beta_2$ .

Los pacientes con afecciones cardiovasculares preexistentes pueden tener un mayor riesgo de desarrollar efectos cardiovasculares adversos después de la administración de agonistas de los receptores adrenérgicos  $\beta_2$ . Se recomienda precaución cuando se administra formoterol a pacientes con trastornos cardiovasculares graves, como cardiopatía isquémica, taquiarritmias o insuficiencia cardíaca grave.

### Hipocalemia

Las altas dosis de agonistas  $\beta_2$  pueden reducir el potasio sérico al inducir una redistribución de potasio desde el compartimento extracelular al intracelular, mediante la estimulación de ATPasa  $\text{Na}^+/\text{K}^+$  en las células musculares.

Puede producirse hipocalemia potencialmente grave. Se recomienda especial precaución en la exacerbación aguda ya que la hipoxia puede aumentar el riesgo asociado. El efecto hipocalémico puede potenciarse con tratamientos concomitantes (ver Sección Interacciones con otros medicamentos y otras formas de interacción). Los pacientes que reciben digoxina son particularmente sensibles a la hipocalemia. Por lo tanto, los niveles séricos de potasio deben controlarse en tales situaciones.

### Diabetes

Debido a los efectos de aumento de glucosa en sangre de los estimulantes  $\beta_2$ , inicialmente se recomiendan controles adicionales de glucosa en sangre cuando los pacientes diabéticos comienzan con formoterol.

### Neumonía

Los médicos deben permanecer atentos al posible desarrollo de neumonía en pacientes con EPOC, ya que las características clínicas de la neumonía y las exacerbaciones se superponen con frecuencia. Se ha informado de neumonía después de la administración de corticosteroides inhalados. Ver sección 4.8 Efectos adversos (efectos indeseables).

### Lactosa

Symbicort Turbuhaler contiene lactosa (<1 mg/inhalación) que puede contener residuos de proteínas de la leche. Esta cantidad normalmente no causa problemas en personas intolerantes a la lactosa.

### Uso en insuficiencia hepática

Se desconoce el efecto de la disminución de la función hepática en la farmacocinética de formoterol y budesonida. Como budesonida y formoterol se eliminan principalmente a través del metabolismo hepático, se puede esperar una mayor exposición en pacientes con enfermedad hepática grave.

Uso en insuficiencia renal

Se desconoce el efecto de la disminución de la función renal en la farmacocinética de formoterol y budesonida.

Uso en ancianos

Ver sección Propiedades farmacodinámicas - Ensayos clínicos.

Uso pediátrico

Symbicort Turbuhaler no está recomendado para niños menores de 12 años.

Efectos en pruebas de laboratorio

Datos no disponibles.

### **Efectos indeseables:**

Dado que Symbicort Turbuhaler contiene budesonida y formoterol, se pueden esperar los mismos efectos adversos que se han informado para estas sustancias.

No se ha observado una mayor incidencia de reacciones adversas después de la administración concurrente de los dos compuestos.

Las reacciones adversas más comunes relacionadas con el medicamento son los efectos secundarios farmacológicamente predecibles de la terapia con agonistas  $\beta_2$ , como temblor y palpitaciones. Estos tienden a ser leves y generalmente desaparecen a los pocos días de comenzar el tratamiento.

Si se desarrolla candidiasis orofaríngea, puede tratarse con terapia antifúngica apropiada mientras se continúa con la terapia con Symbicort Turbuhaler. La incidencia de la candidiasis generalmente se puede mantener al mínimo haciendo que los pacientes se enjuaguen la boca con agua después de inhalar su dosis de mantenimiento.

Las reacciones adversas, que se han asociado con la budesonida, formoterol y Symbicort, se dan en la Tabla 1 a continuación.

Tabla 1. Tabulación de reacciones adversas

<b>Frecuencia</b>	<b>Sistema de clasificación de órganos</b>	<b>Evento</b>
Común ( $\geq 1\%$ - $< 10\%$ )	Trastornos cardíacos	Palpitaciones
	Infecciones e infestaciones	Infecciones por <i>Cándida</i> en la orofaringe, neumonía (en pacientes con EPOC)
	Trastornos del sistema nervioso	Dolor de cabeza, temblor
	Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos	Irritación leve en la garganta, tos, ronquera.
Poco común ( $\geq 0.1\%$ - $< 1\%$ )	Trastornos cardíacos	Taquicardia
	Trastornos oculares	Visión borrosa
	Trastornos gastrointestinales	Náuseas, diarrea
	Metabolismo y nutrición	Aumento de peso

	Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conectivo	Calambres musculares
	Trastornos del sistema nervioso	Mareos, mal sabor, sed, cansancio.
	Trastornos psiquiátricos	Agitación, inquietud, nerviosismo, trastornos del sueño
Raro (≥0.01% - <0.1%)	Trastornos del sistema inmunitario	Reacciones de hipersensibilidad inmediata y tardía que incluyen dermatitis, exantema, urticaria, prurito, angioedema y reacción anafiláctica
	Trastornos cardíacos	Arritmias cardíacas, por ejemplo, fibrilación auricular, taquicardia supraventricular, extrasístoles
	Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos	Broncoespasmo
	Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo.	Moretones en la piel
	Trastornos del metabolismo y de la nutrición	Hipocalcemia
Muy raro (<0.01%)	Trastornos cardíacos	Angina de pecho
	Desórdenes endocrinos	Signos o síntomas de efectos sistémicos de glucocorticosteroides, por ejemplo, hipofunción de la glándula adrenal.
	Trastornos del metabolismo y de la nutrición	Hiperglicemia
	Trastornos psiquiátricos	Depresión, trastornos del comportamiento
	Trastornos vasculares	Variaciones en la presión arterial

Al igual que con otras terapias de inhalación, el broncoespasmo paradójico puede ocurrir en casos muy raros.

El tratamiento con  $\beta$ -simpaticomiméticos puede provocar un aumento en los niveles sanguíneos de insulina, ácidos grasos libres, glicerol y cuerpos cetónicos.

#### Neumonía

La siguiente tabla proporciona la incidencia de neumonía observada en los dos estudios pivotaes de EPOC de fase III (ver Sección 5.1 Propiedades farmacodinámicas - Ensayos clínicos - EPOC) para el Symbicort y brazos de placebo comparativos.

Tabla 2. Incidencia de neumonía (%) – Estudios pivotaes de fase III de EPOC para Symbicort Turbuhaler (6 meses de duración)

<b>Symbicort Turbuhaler</b>			
<b>Estudio 629 <sup>a</sup></b>		<b>Estudio 670 <sup>a</sup></b>	
<b>Symbicort 160/4.5</b>	<b>Placebo</b>	<b>Symbicort 160/4.5</b>	<b>Placebo</b>
n=208	n=205	n=254	n=256
5.3%	5.4%	3.5%	0.8%

<sup>a</sup> Solo se presentan los brazos Symbicort 160µg/4.5µg/dosis y placebo en esta tabla, no todos los brazos de tratamiento dentro de los estudios clínicos.

<sup>b</sup> Incluye el brazo Symbicort 160/4.5 (n = 277) + brazo de la combinación libre de budesonida 160 + formoterol 4.5 (n = 287)

n – número de pacientes en el análisis de seguridad

En estos estudios controlados con placebo, la incidencia de neumonía fue baja.

Symbicort como terapia de alivio antiinflamatorio (SYGMA 1 y 2)

En general, la terapia de alivio antiinflamatorio de Symbicort generalmente se tolera bien, según la frecuencia y la naturaleza de los efectos adversos. No se identificaron nuevos problemas de seguridad para el uso del Symbicort Turbuhaler 160/4.5 según sea necesario en una población con asma leve.

Informe de sospechas de efectos adversos

Es importante informar sospechas de reacciones adversas después del registro del medicamento. Permite el monitoreo continuo del equilibrio beneficio-riesgo del medicamento. Los profesionales de la salud deben informar cualquier sospecha de reacciones adversas.

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

Asma

Symbicort Turbuhaler puede usarse de acuerdo con diferentes enfoques de tratamiento:

Symbicort como terapia de alivio antiinflamatorio (pacientes con enfermedad leve).

Symbicort como terapia de alivio antiinflamatorio más de mantenimiento.

Symbicort como terapia de mantenimiento (dosis fija).

Symbicort como terapia de alivio antiinflamatorio (pacientes con enfermedad leve)

Symbicort Turbuhaler se toma según sea necesario para el alivio de los síntomas de asma cuando ocurren, y como un tratamiento preventivo de los síntomas en aquellas circunstancias reconocidas por el paciente como precipitantes de un ataque de asma. Se debe advertir a los pacientes que siempre tengan Symbicort Turbuhaler disponible para el alivio de los síntomas.

El uso preventivo de Symbicort Turbuhaler para la broncoconstricción inducida por alérgenos o el ejercicio (AIB/EIB) debe discutirse entre el médico y el paciente; la

frecuencia de dosis recomendada debe tener en cuenta tanto la exposición a alérgenos como los patrones de ejercicio.

#### Adultos y adolescentes (12 años y mayores)

Los pacientes deben tomar 1 inhalación de Symbicort Turbuhaler según sea necesario en respuesta a los síntomas. Si los síntomas persisten después de unos minutos, se debe tomar 1 inhalación adicional. No se deben tomar más de 6 inhalaciones en una sola ocasión.

Normalmente no se necesita una dosis diaria total de más de 8 inhalaciones, sin embargo, una dosis diaria total de hasta 12 inhalaciones se puede usar temporalmente. Si el paciente experimenta un período de tres días de síntomas de deterioro después de tomar inhalaciones adicionales según sea necesario, el paciente debe ser evaluado nuevamente para obtener explicaciones alternativas de los síntomas persistentes.

#### Symbicort como terapia de alivio antiinflamatorio más de mantenimiento

Cuando se requiere un tratamiento de mantenimiento con una combinación de corticosteroide (ICS) y agonista  $\beta_2$  de acción prolongada (LABA) inhalado, los pacientes toman Symbicort como terapia de alivio antiinflamatorio y además toman una dosis de mantenimiento diaria de Symbicort Turbuhaler. Las inhalaciones según sean necesarias proporcionan un alivio rápido de los síntomas y un mejor control general del asma. Se debe advertir a los pacientes que tengan Symbicort Turbuhaler disponible para el alivio de los síntomas en todo momento.

El uso preventivo de Symbicort Turbuhaler para AIB/EIB debe discutirse entre el médico y el paciente; la frecuencia de dosis recomendada debe tener en cuenta tanto la exposición a alérgenos como los patrones de ejercicio.

#### Adultos y adolescentes (12 años y mayores)

Los pacientes deben tomar 1 inhalación de Symbicort Turbuhaler según sea necesario en respuesta a los síntomas para controlar el asma. Si los síntomas persisten después de unos minutos, se debe tomar 1 inhalación adicional. No se deben tomar más de 6 inhalaciones en una sola ocasión.

Los pacientes también toman la dosis de mantenimiento recomendada de Symbicort Turbuhaler, que es 2 inhalaciones por día, administradas como 1 inhalación por la mañana y por la noche o como 2 inhalaciones por la mañana o por la noche. Para algunos pacientes, puede ser apropiada una dosis de mantenimiento de inhalaciones de Symbicort Turbuhaler dos veces al día. La dosis de mantenimiento debe ajustarse a la dosis más baja a la que se mantiene el control efectivo del asma.

Normalmente no se necesita una dosis diaria total de más de 8 inhalaciones, sin embargo, una dosis diaria total de hasta 12 inhalaciones se puede usar temporalmente. Si el paciente experimenta un período de 3 días de síntomas de deterioro después de tomar la terapia de mantenimiento adecuada y las inhalaciones adicionales según sea necesario, el paciente debe ser reevaluado para obtener explicaciones alternativas de los síntomas persistentes.

#### Symbicort como terapia de mantenimiento (dosis fija)

Cuando se requiere un tratamiento de mantenimiento con una combinación de ICS y LABA, Symbicort Turbuhaler se toma como un tratamiento de dosis diaria fija, con un broncodilatador de acción corta por separado para el alivio de los síntomas. Se debe recomendar a los pacientes que para el alivio de los síntomas en todo momento tengan disponible su broncodilatador de acción corta por separado.

El uso cada vez mayor de broncodilatadores de acción corta indica un empeoramiento de la afección subyacente y garantiza la reevaluación de la terapia para el asma. La dosis de Symbicort Turbuhaler debe individualizarse de acuerdo con la gravedad de la enfermedad.

Cuando se ha logrado el control del asma, la dosis de mantenimiento debe ajustarse a la dosis más baja a la que se mantenga un control efectivo del asma.

Adultos y adolescentes (12 años y mayores)

1-2 inhalaciones de Symbicort Turbuhaler dos veces al día. La dosis de mantenimiento diaria máxima recomendada es de 4 inhalaciones (2 inhalaciones dos veces al día correspondientes a 640 µg de budesonida/18 µg de formoterol).

EPOC

Adultos

2 inhalaciones de Symbicort Turbuhaler dos veces al día. La dosis diaria máxima recomendada es de 4 inhalaciones (correspondiente a 640 µg de budesonida/18 µg de formoterol).

Información general

Si los pacientes toman Symbicort Turbuhaler como alivio antiinflamatorio (ya sea solo o en combinación con terapia de mantenimiento), los médicos deben analizar la exposición a alérgenos y los patrones de ejercicio con los pacientes y tenerlos en cuenta al recomendar la frecuencia de dosis para el tratamiento del asma.

Si los pacientes toman Symbicort Turbuhaler como terapia de mantenimiento, se les debe indicar que Symbicort Turbuhaler debe ser utilizado incluso cuando estén asintomáticos para obtener un beneficio óptimo.

Poblaciones especiales de pacientes

Insuficiencia renal

No hay datos disponibles para el uso de Symbicort Turbuhaler en pacientes con insuficiencia renal.

Insuficiencia hepática

No hay datos disponibles para el uso de Symbicort Turbuhaler en pacientes con insuficiencia hepática. Como budesonida y formoterol se eliminan principalmente a través del metabolismo hepático, se puede esperar una mayor disponibilidad sistémica en pacientes con enfermedad hepática grave.

Uso en ancianos

No hay requisitos de dosificación especiales para pacientes de edad avanzada.

Uso en pacientes pediátricos

Symbicort Turbuhaler no se recomienda para niños menores de 12 años.

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

Interacciones farmacocinéticas

El metabolismo de budesonida está mediado principalmente por la enzima CYP3A4. Inhibidores potentes de CYP3A4 pueden aumentar la exposición sistémica a budesonida. Esto es de importancia clínica limitada para el tratamiento a corto plazo (1-2 semanas) con inhibidores potentes de CYP3A4, pero debe tenerse en cuenta durante el tratamiento a largo plazo.

Si un paciente requiere un tratamiento concomitante a largo plazo con Symbicort y un inhibidor potente de CYP3A4, el beneficio debe sopesarse contra el aumento del riesgo de efectos secundarios sistémicos de corticosteroides, se debe controlar a los pacientes para

detectar efectos secundarios de corticosteroides y/o considerar una reducción de la dosis de ICS.

#### Interacciones farmacodinámicas

Se ha observado que ni budesonida ni formoterol interactúan con ningún otro medicamento utilizado en el tratamiento del asma o la EPOC.

#### Agentes bloqueantes del receptor $\beta$

Los agentes bloqueantes de los receptores  $\beta$ , especialmente aquellos que no son selectivos, pueden inhibir parcial o totalmente el efecto de los agonistas  $\beta_2$ . Estos medicamentos también pueden aumentar la resistencia de las vías respiratorias, por lo tanto, no se recomienda su uso en pacientes con asma.

#### Otros agentes simpaticomiméticos

Otros estimulantes  $\beta$ -adrenérgicos o aminas simpaticomiméticas como efedrina no deben administrarse concomitantemente con formoterol, ya que los efectos serán acumulativos. Los pacientes que ya han recibido grandes dosis de aminas simpaticomiméticas no deben recibir formoterol.

#### Derivados de la xantina, mineralocorticosteroides y diuréticos

La hipocalcemia puede resultar de una terapia con agonistas  $\beta_2$  y puede potenciarse con el tratamiento concomitante con derivados de xantina, mineralocorticoides y diuréticos (ver Sección Advertencias y precauciones especiales de uso - Hipocalcemia).

Inhibidores de la monoaminoxidasa, antidepresivos tricíclicos, quinidina, disopiramida, procainamida, fenotiazinas y antihistamínicos

Los efectos cardiovasculares adversos de formoterol pueden verse exacerbados por la administración concurrente de medicamentos asociados con la prolongación del intervalo QT y un mayor riesgo de arritmia ventricular. Por este motivo, se recomienda precaución cuando se administra formoterol a pacientes que ya toman inhibidores de la monoaminoxidasa, antidepresivos tricíclicos, quinidina, disopiramida, procainamida, fenotiazinas o antihistamínicos asociados con la prolongación del intervalo QT (por ejemplo, terfenadina, astemizol).

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

##### Efectos sobre la fertilidad

No hay estudios en animales sobre el efecto de la combinación de budesonida/formoterol sobre la fertilidad.

El tratamiento a largo plazo de ratones y ratas hembras con formoterol fumarato provoca la estimulación ovárica, el desarrollo de quistes ováricos y la hiperplasia de las células de la granulosa/teca como resultado de las propiedades de agonista  $\beta$  del compuesto. Un estudio realizado por otra compañía no mostró ningún efecto sobre la fertilidad de ratas hembras a las que se les administró formoterol fumarato a 60 mg/kg/día durante dos semanas. Este hallazgo se repitió en un estudio de AstraZeneca donde no se observó ningún efecto sobre la fertilidad de las ratas hembras a las que se les administró formoterol fumarato a 15 mg/kg/día durante dos semanas.

Se observó atrofia testicular en ratones que recibieron formoterol fumarato en la dieta de 0.2 a 50 mg/kg/día durante dos años, pero no se observó ningún efecto sobre la fertilidad masculina en ratas a las que se les administró una dosis oral de 60 mg/kg/día durante nueve semanas, en estudios realizados por otra compañía.

## Uso en el embarazo

Para Symbicort Turbuhaler o el tratamiento concomitante con budesonida y formoterol, no hay datos clínicos disponibles sobre embarazos expuestos. No se han realizado estudios en animales con respecto de la toxicidad reproductiva de la combinación.

Symbicort Turbuhaler debe usarse durante el embarazo solo si el beneficio potencial justifica el riesgo potencial para el feto. Solo después de una consideración especial se debe usar Symbicort Turbuhaler durante los primeros 3 meses y poco antes del parto.

Debido a que los agonistas  $\beta$ , incluido formoterol, pueden interferir potencialmente con la contractilidad uterina, debido a un efecto relajante sobre el músculo liso uterino, Symbicort Turbuhaler debe usarse durante el trabajo de parto solo si el beneficio potencial justifica el riesgo potencial.

## Budesonida

Los resultados de un gran estudio epidemiológico prospectivo y de la experiencia mundial posterior a la comercialización indican que no hay efectos adversos de budesonida inhalada durante el embarazo en la salud del feto o del recién nacido.

Si el tratamiento con glucocorticosteroides durante el embarazo es inevitable, se deben considerar los ICS como la budesonida debido a su menor efecto sistémico. Se debe usar la dosis efectiva más baja de budesonida para mantener el control del asma.

## Formoterol

No se observaron efectos teratogénicos en ratas que recibieron formoterol fumarato a dosis de hasta 60 mg/kg/día por vía oral o 1,2 mg/kg/día por inhalación. Se observaron malformaciones cardiovasculares fetales en un estudio en el que las conejas preñadas se dosificaron por vía oral a 125 o 500 mg/kg/día durante el período de organogénesis, pero no se obtuvieron resultados similares en otro estudio en el mismo rango de dosis. En un tercer estudio, se observó una mayor incidencia de quistes hepáticos subcapsulares en fetos de conejos a los que se les administró una dosis oral de 60 mg/kg/día. Se observó una disminución del peso al nacer y una mayor mortalidad perinatal/postnatal cuando se administró formoterol fumarato a ratas a dosis orales de 0.2 mg/kg/día o más durante la gestación tardía.

## Uso en lactancia

Budesonida se excreta en la leche materna. Sin embargo, debido a las dosis relativamente bajas que se usan a través de la ruta inhalatoria, es probable que la cantidad de medicamento presente en la leche materna sea baja.

No se sabe si formoterol se excreta en la leche humana. En estudios reproductivos en ratas, formoterol se excretó en la leche materna. No existen estudios en humanos bien controlados sobre el uso de Symbicort Turbuhaler en madres lactantes. La administración de Symbicort Turbuhaler a mujeres que están amamantando solo debe considerarse si el beneficio esperado para la madre es mayor que cualquier riesgo posible para el niño.

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

La conducción o el uso de maquinaria deben realizarse con precaución hasta que se establezca el efecto de Symbicort Turbuhaler en el individuo. Symbicort Turbuhaler generalmente no afecta la capacidad de conducir o utilizar maquinaria.

## **Sobredosis:**

Una sobredosis de formoterol puede provocar los efectos típicos de los agonistas  $\beta_2$ -adrenérgicos: temblor, dolor de cabeza, palpitaciones y taquicardia. El monitoreo de las concentraciones séricas de potasio puede estar justificado. También pueden producirse hipotensión, acidosis metabólica, hipocalcemia e hiperglucemia. Puede estar indicado el

tratamiento de soporte y sintomático. Los bloqueadores  $\beta$  deben usarse con cuidado debido a la posibilidad de inducir broncoespasmo en personas sensibles. Una dosis medida de 120  $\mu\text{g}$  administrada durante tres horas en pacientes con obstrucción bronquial aguda no planteó problemas de seguridad.

No se espera que la sobredosis aguda con budesonida, incluso en dosis excesivas, sea un problema clínico. Sin embargo, el nivel de cortisol en plasma disminuirá, y aumentará el número y el porcentaje de neutrófilos circulantes. El número y el porcentaje de linfocitos y eosinófilos disminuirán simultáneamente. Cuando se usa crónicamente en dosis excesivas, pueden aparecer efectos sistémicos de glucocorticosteroides, como hipercorticismo y supresión adrenal.

Retirar Symbicort Turbuhaler o disminuir la dosis de budesonida eliminará estos efectos, aunque la normalización del eje HPA puede ser un proceso lento.

### **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

### **Mecanismo de acción**

Symbicort Turbuhaler contiene budesonida y formoterol, que tienen diferentes modos de acción y muestran efectos aditivos en términos de reducción del asma y las exacerbaciones de EPOC. Las propiedades específicas de budesonida y formoterol permiten que la combinación se use como alivio antiinflamatorio o como tratamiento de mantenimiento para el asma, y para el tratamiento sintomático de pacientes con EPOC moderada a grave.

### **Budesonida**

Budesonida es un glucocorticosteroide no halogenado estructuralmente relacionado con la  $16\alpha$  hidroxiprednisolona con un alto efecto antiinflamatorio local. Budesonida ha demostrado efectos antianafilácticos y antiinflamatorios en estudios de provocación en animales y humanos, que se manifiestan como una disminución de la obstrucción bronquial en la fase inmediata y tardía de una reacción alérgica. También se ha demostrado que budesonida disminuye la reactividad de las vías respiratorias a los desafíos directos (histamina, metacolina) e indirectos (ejercicio) en pacientes hiperreactivos. Budesonida, cuando se inhala, tiene una acción antiinflamatoria rápida (en cuestión de horas) y dependiente de la dosis en las vías respiratorias, lo que resulta en síntomas reducidos y menos exacerbaciones. Budesonida inhalada tiene efectos adversos menos graves que los corticosteroides sistémicos. Se desconoce el mecanismo exacto responsable del efecto antiinflamatorio de los glucocorticosteroides.

### **Formoterol**

Formoterol es un potente agonista selectivo  $\beta_2$ -adrenérgico que, cuando se inhala, produce una relajación rápida y prolongada de los músculos lisos bronquiales en pacientes con obstrucción reversible de las vías respiratorias. El efecto broncodilatador depende de la dosis con un inicio de efecto dentro de 1-3 minutos después de la inhalación. La duración del efecto es de al menos 12 horas después de una dosis única.

### **Ensayos clínicos**

Symbicort Turbuhaler 160 $\mu\text{g}$ /4.5 $\mu\text{g}$ /dosis y 80  $\mu\text{g}$  /4.5  $\mu\text{g}$ /dosis se refiere a la dosis entregada de los monoproductos correspondientes (budesonida y formoterol Turbuhaler, es decir 160  $\mu\text{g}$  de budesonida y 4.5  $\mu\text{g}$  de formoterol fumarato dihidrato respectivamente). De manera similar, Symbicort Turbuhaler 320  $\mu\text{g}$  /9  $\mu\text{g}$ /dosis se refiere a la dosis entregada de

los monoproductos correspondientes, es decir, 320 µg de budesonida y 9 µg de formoterol fumarato dihidrato.

## Asma

### Symbicort como terapia de alivio antiinflamatorio

Un total de 8064 pacientes de 12 años o más con asma leve se incluyeron en 2 estudios doble ciego de eficacia y seguridad (SYGMA 1 y SYGMA 2), de los cuales 3384 pacientes fueron asignados al azar a Symbicort como terapia de alivio antiinflamatorio durante 12 meses. Se requirió que los pacientes no estuvieran controlados con solo un agonista β<sub>2</sub> de acción corta (SABA) según fuera necesario o que se controlara con un ICS de baja dosis o un agonista del receptor de leucotrienos más SABA según sea necesario.

Ambos estudios compararon Symbicort como terapia de alivio antiinflamatorio (Symbicort Turbuhaler 160µg/4.5µg/dosis utilizado según sea necesario en respuesta a los síntomas) con budesonida Turbuhaler 160 µg (1 inhalación dos veces al día) administrado con SABA según sea necesario. SYGMA 1 también comparó Symbicort como terapia de alivio antiinflamatorio con SABA según fuera necesario solo.

En SYGMA 1 y SYGMA 2, respectivamente, según la evaluación del médico antes de la inscripción, el 44.5% y el 46.3% de los pacientes no estaban controlados con SABA según fuera necesario, y el 55.5% y el 53.7% de los pacientes estaban controlados con ICS de baja dosis o antagonistas de los receptores de leucotrienos más SABA según fuera necesario. Al inicio del estudio, los pacientes con SYGMA 1 y SYGMA 2, respectivamente, tenían una mediana de edad de 40 y 41 años (rango general en ambos estudios de 12 a 85 años), 12.5% y 9.8% de los pacientes eran adolescentes (≥12 a <18 años ) y aproximadamente el 7% y el 9% de los pacientes eran mayores de 65 años, el 87,0% y el 84,3% nunca había fumado, el 10,3% y el 13,1% eran exfumadores, el 2,7% y el 2,6% eran fumadores actuales, y el 19,7% y el 22,0% de los pacientes habían experimentado una exacerbación grave en los 12 meses anteriores a la inscripción en el estudio.

En SYGMA 2, Symbicort como terapia de alivio antiinflamatorio fue comparable a una dosis de mantenimiento de budesonida Turbuhaler administrada con SABA según fuera necesario en términos de la tasa de exacerbaciones graves (Tabla 3). La protección contra la exacerbación grave se logró con una reducción del 75% en la carga media de ICS y sin requerir adherencia al tratamiento de mantenimiento con ICS. SYGMA 1 mostró que Symbicort como terapia de alivio antiinflamatorio proporcionó una reducción estadísticamente significativa y clínicamente significativa en la tasa de exacerbaciones graves anuales en un 64% en comparación con solo SABA según fuera necesario (Tabla 3). La reducción en la tasa anual de exacerbaciones moderadas a graves fue consistente (60%) con la observada para las exacerbaciones graves (Riesgo relativo (RR): 0,40 (intervalo de confianza (IC) del 95%: 0,32, 0,49); p <0,001).

En SYGMA 1, Symbicort como terapia de alivio antiinflamatorio proporcionó un control de los síntomas de asma diario superior en comparación con solo SABA según fuera necesario (Odds Ratio (OR): 1.14 (1.00 a 1.30); p = 0.046), mostrando un porcentaje medio de semanas con asma bien controlada de 34.4% y 31.1%, respectivamente. El control de los síntomas del asma fue inferior para Symbicort como terapia de alivio antiinflamatorio en comparación con una dosis de mantenimiento de budesonida Turbuhaler administrada con SABA según fuera necesario (OR: 0,64 (IC del 95% a 2 lados 0,57, 0,73; límite inferior del IC ≥0,8 para para la no inferioridad), que muestra un porcentaje medio de semanas de asma bien controlada de 34.4% y 44.4%, respectivamente. Las mejoras en el control del asma (tal como se define en el Cuestionario de control del asma (ACQ-5)) en pacientes que usan Symbicort como terapia de alivio antiinflamatorio fueron superiores a las mejoras en los pacientes que usan solo SABA según sea necesario (estimación de diferencia: -0.15 (-0.20, -0.11); p<0,001). De acuerdo con la estrategia de prueba jerárquica especificada previamente, además de semanas de asma bien controlada, todos los demás resultados de

eficacia de este estudio se consideraron de significación estadística nominal. Las mejoras en el control del asma fueron menores para Symbicort como terapia de alivio antiinflamatorio en comparación con una dosis de mantenimiento de budesonida Turbuhaler administrada con SABA según fuera necesario (estimación SYGMA 1 para la diferencia: 0.15 (0.10, 0.20); SYGMA 2: 0.11 (0.07, 0.15); ambos  $p < 0.001$ ). Para ambas comparaciones, las diferencias medias en el efecto de los tratamientos sobre ACQ-5 no son clínicamente significativas (según lo evaluado por una diferencia mayor o igual a 0.5). Estos resultados se observaron en un estudio clínico con una adherencia a la dosificación de mantenimiento con budesonida considerablemente mayor de lo esperado en la vida real.

En los estudios SYGMA, los aumentos en la función pulmonar en comparación con el valor basal ( $FEV_1$  prebroncodilatador medio) fueron estadísticamente significativamente mayores para los pacientes que recibieron Symbicort como terapia de alivio antiinflamatorio en comparación con los pacientes que recibieron solo SABA según fuera necesario. Se observaron aumentos estadísticamente significativamente menores para Symbicort como terapia de alivio antiinflamatorio en comparación con una dosis de mantenimiento de budesonida Turbuhaler administrada con SABA según fuera necesario. Para ambas comparaciones, las diferencias medias en el efecto de los tratamientos fueron pequeñas (aproximadamente 30 a 55 mL, lo que equivale a aproximadamente el 2% de la media basal).

En general, los resultados de los estudios SYGMA muestran que Symbicort como terapia de alivio antiinflamatorio es un tratamiento más efectivo que el SABA según sea necesario en pacientes con asma leve. Además, estos estudios sugieren que Symbicort como terapia de alivio antiinflamatorio puede considerarse una opción de tratamiento alternativa para pacientes con asma leve que son elegibles para el tratamiento con ICS.

Tabla 3. Resumen de exacerbaciones graves en SYGMA 1 y 2

Estudio	Grupos de tratamiento <sup>a</sup>	N	Exacerbaciones graves <sup>b</sup>	
			Número de Exacerbaciones/eventos paciente-año	
SYGM1	Symbicort Turbuhaler 160µg/4.5µg/dosis según sea necesario	1277	77	0.07
	Terbutalina Turbuhaler 0.4mg según sea necesario	1277	188	0.20 <sup>c</sup>
	Budesonida Turbuhaler 200 µg dos veces al día + terbutalina Turbuhaler 0.4 mg según sea necesario	1282	89	0.09 <sup>d</sup>
SYGMA 2	Symbicort Turbuhaler 160µg/4.5µg/dosis sea necesario	2084	217	0.11
	Budesonida Turbuhaler 200 µg dos veces al día + terbutalina Turbuhaler 0.4 mg según sea necesario	2083	221	0.12 <sup>e</sup>

<sup>a</sup> Budesonida Turbuhaler 160 µg (dosis liberada; Pulmicort Turbuhaler); Terbutalina Turbuhaler 0.4mg (dosis administrada)

b Definido como tratamiento de hospitalización/sala de emergencias o tratamiento con esteroides orales debido al asma.

c La reducción en la tasa de exacerbación es estadísticamente significativa ( $p < 0.001$ ) para la comparación de Symbicort Turbuhaler según sea necesario versus terbutalina 0.4mg según sea necesario.

d La reducción en la tasa de exacerbación no es significativamente diferente estadísticamente ( $p = 0.279$ ) al comparar Symbicort Turbuhaler según necesidad versus budesonida 160µg dos veces al día + terbutalina 0.4mg según necesidad en SYGMA 1.

e Symbicort Turbuhaler, según sea necesario, no fue inferior a budesonida 160µg dos veces al día + terbutalina 0.4 mg según sea necesario para reducir la tasa de exacerbación grave en SYGMA 2. El límite superior (1.16) del IC del 95% para la relación de tasa estaba por debajo del límite de no inferioridad especificado previamente (1.20).

El análisis del tiempo hasta la primera exacerbación grave en SYGMA 1 mostró que la probabilidad de experimentar una exacerbación grave fue estadísticamente significativamente mayor para SABA según el uso necesario en comparación con Symbicort como terapia de alivio antiinflamatorio durante el período de tratamiento de 1 año, con una reducción del riesgo del 56% (Cociente de riesgos (HR): 0.44 (0.33, 0.58);  $p < 0.001$ ). No hubo diferencias en la probabilidad de experimentar una exacerbación grave entre Symbicort como terapia de alivio antiinflamatorio y una dosis de mantenimiento de budesonida administrada con SABA según sea necesario.

Symbicort como terapia de alivio antiinflamatorio más de mantenimiento

La seguridad y la eficacia del régimen de Symbicort como terapia de alivio antiinflamatorio más de mantenimiento se han investigado en seis ensayos clínicos con dos potencias de dosis (80µg/4.5µg/dosis y 160µg/4.5µg/dosis) de Symbicort Turbuhaler en pacientes con asma. Un total de 14219 pacientes (1134 ancianos, 11144 adultos, 1595 adolescentes y 345 niños) fueron asignados al azar a los estudios, de los cuales 5514 fueron tratados con Symbicort como terapia de alivio antiinflamatorio más de mantenimiento. Del total de la población de pacientes, el 7% eran fumadores. En comparación a las proporciones usuales de pacientes observadas en la práctica, los fumadores y los ancianos estaban subrepresentados en los ensayos. Sin embargo, los resultados para estos subgrupos fueron generalmente consistentes con los resultados para toda la población de estudio. Los pacientes con EPOC fueron excluidos.

Los estudios mostraron que Symbicort como terapia de alivio antiinflamatorio más de mantenimiento fue significativamente superior en comparación con los productos de combinación de dosis fija o las dosis más altas de ICS con un agonista  $\beta$  de acción corta o larga que se usa como alivante (ver Tabla 4 y Tabla 5). En los 5 estudios a doble ciego a largo plazo, los pacientes que recibieron Symbicort como terapia de alivio antiinflamatorio más de mantenimiento no usaron inhalaciones de alivio en el 57% de los días de tratamiento y de 0-2 inhalaciones de alivio en el 87% de los días de tratamiento.

Tabla 4. Resumen de la variable de eficacia primaria

Tratamiento	Cociente de riesgo	Intervalo de confianza del 95%
<b>Tiempo hasta la primera exacerbación grave del asma</b>		
<i>SMILE 734</i>		

1. Symbicort terapia de mantenimiento y alivio <sup>a</sup> vs Symbicort + formoterol prn	0.73	0.59, 0.90
2. Symbicort terapia de mantenimiento y alivio vs Symbicort + terbutalina prn	0.55	0.45, 0.68
3. Symbicort + formoterol prn vs Symbicort + terbutalina prn	0.76	0.63, 0.92
<b>COMPASS 735</b>		
1. Symbicort terapia de mantenimiento y alivio vs Symbicort + terbutalina prn	0.74	0.56, 0.96
2. Symbicort terapia de mantenimiento y alivio vs Seretide + terbutalina prn	0.67	0.52, 0.87
3. Symbicort + terbutalina prn vs Seretide + terbutalina prn	0.91	0.72, 1.16
<b>STAY 673</b>		
1. Symbicort terapia de mantenimiento y alivio vs Symbicort + terbutalina prn	0.55	0.44, 0.67
2. Symbicort terapia de mantenimiento y alivio vs budesonida + terbutalina prn	0.53	0.43, 0.65
3. Symbicort + terbutalina prn vs budesonida + terbutalina prn	0.97	0.82, 1.16
<b>STEP 668</b>		
Symbicort terapia de mantenimiento y alivio vs budesonida + terbutalina prn	0.61	0.50, 0.74
<b>COSMOS 691</b>		
Symbicort terapia de mantenimiento y alivio vs Seretide + Ventolin prn	0.75	0.61, 0.93
<b>Flujo máximo de la mañana (L/min)</b>		
<b>STEAM 667</b>		
Symbicort terapia de mantenimiento y alivio vs budesonida + terbutalina prn	Dif media 25 L/min	19, 31

Symbicort como terapia de alivio antiinflamatorio más de mantenimiento, previamente conocido como *Symbicort como terapia de mantenimiento y alivio*.

Tabla 5. Resumen de la cantidad de exacerbaciones graves del asma

<b>Tratamiento</b>	<b>N° exacerbaciones</b>	<b>Número de pacientes con exacerbaciones/pacientes totales (%)</b>
<i>SMILE 734 (12 meses)</i>		
1. Symbicort terapia de mantenimiento y alivio <sup>a</sup>	194	143/1107 (13%)
2. Symbicort + formoterol prn	296	195/1137 (17%)
3. Symbicort + terbutalina prn	377	245/1138 (22%)
<i>COMPASS 735 (6 meses)</i>		
1. Symbicort terapia de mantenimiento y alivio	125	94/1103 (9%)
2. Symbicort + terbutalina prn	173	126/1099 (11%)
3. Seretide + terbutalina prn	208	138/1119 (12%)
<i>STAY 673 (12 meses)</i>		
1. Symbicort terapia de mantenimiento y alivio	303	148/922 (16%)
2. Symbicort + terbutalina prn	553	248/906 (27%)
3. Budesonida + terbutalina prn	564	256/925 (28%)
<i>STEP 668 (12 meses)</i>		
1. Symbicort terapia de mantenimiento y alivio	331	170/947 (18%)
2. Budesonida + terbutalina prn	546	259/943 (27%)
<b>Tratamiento</b>	<b>N° de exacerbaciones</b>	<b>N° de pacientes con exacerbaciones / pacientes totales (%)</b>
<i>STEAM 667 (6 meses)</i>		
Symbicort terapia de mantenimiento y alivio	43	27/354 (8%)
Budesonida + terbutalina prn	94	54/342 (16%)
<i>COSMOS 691 (12 meses)</i>		
Symbicort terapia de mantenimiento y alivio	255	159/1064 (15%)
Seretide + Ventolin prn	329	204/1071 (19%)

<sup>a</sup> Symbicort como terapia de alivio antiinflamatorio más de mantenimiento, anteriormente conocido como Symbicort como terapia de mantenimiento y alivio.

#### Estudio 734 (SMILE)

Un ensayo aleatorizado, doble ciego, de grupos paralelos, de 12 meses en 3394 pacientes adultos y adolescentes de 12 a 89 años con asma moderada a grave. El estudio comprendió los siguientes tres brazos:

Symbicort como terapia de mantenimiento de plus maintenance therapy - Symbicort

Turbuhaler 160µg/4.5µg/dosis, 1 inhalación dos veces al día más inhalaciones adicionales según sea necesario

Symbicort 160µg/4.5µg/dosis, 1 inhalación dos veces al día con formoterol Turbuhaler según sea necesario

Symbicort Turbuhaler 160µg/4.5µg/dosis, 1 inhalación dos veces al día con terbutalina Turbuhaler según sea necesario

La variable de eficacia primaria, tiempo hasta la primera exacerbación grave, aumentó significativamente con Symbicort como terapia de alivio antiinflamatorio más de mantenimiento en comparación con Symbicort más formoterol y Symbicort más terbutalina (ver Tabla 4).

El uso de esteroides orales debido a exacerbaciones fue menor en el grupo de con Symbicort como terapia de alivio antiinflamatorio de más mantenimiento (1204 días en total vs a 2063 y 2755 días en los grupos Symbicort más formoterol y Symbicort más terbutalina, respectivamente).

La mayoría de las variables secundarias respaldaron la superioridad de Symbicort como terapia de alivio antiinflamatorio de más mantenimiento sobre ambos comparadores (ver Tabla 6). El uso diario promedio según se requirió en el grupo de Symbicort como terapia de alivio antiinflamatorio de más mantenimiento fue de 1.02 inhalaciones/día y la frecuencia de uso elevado según la necesidad fue menor para Symbicort como terapia de alivio antiinflamatorio más mantenimiento en comparación con ambos comparadores.

**Tabla 6. Variables secundarias de eficacia para el Estudio 734**

Variable†	Symb de mantenimiento y alivio <sup>a</sup>	Symb form prn	+Symb +terb prn	Comparación (diferencia de medias e intervalo de confianza del 95%)	
				Symb de mantenimiento y alivio v Symb & form prn	Symb de mantenimiento y alivio v Symb + terb prn
mPEF (L/min)	15.3	10.6	7.9	4.8 (1.5, 8.0)	7.5(4.2,10.7)
ePEF (L/min)	13.8	8.5	7.5	5.4 (2.1, 8.6)	6.3 (3.1, 9.5)
FEV <sub>1</sub> (L)	0.060	0.011	-0.016	0.049 (0.024, 0.075)	0.076 (0.050, 0.101)
Puntuación total de síntomas de asma (0-6)	-0.69	-0.57	-0.58	-0.12 (-0.18, -0.06)	-0.11 (-0.17, -0.05)
Despertares nocturnos por asma (% noches)	-16.0	-14.0	-13.5	-2.0 (-3.7, -0.4)	-2.6 (-4.3, -0.9)
Días sin síntomas Δ (% días)	31.3	28.9	29.4	2.4 (-0.3, 5.0)	1.9 (-0.8, 4.6)
Uso de medicamentos de rescate (inhalaciones/24)	-0.84	-0.67	-0.64	-0.17 (-0.25, -0.08)	-0.20 (-0.28, -0.11)

horas)					
--------	--	--	--	--	--

† Cambio medio de la media de ejecución a la media del período de tratamiento; mPEF – flujo espiratorio máximo de la mañana; ePEF – flujo espiratorio máximo de la noche; FEV1 – volumen espiratorio forzado en 1 segundo; <sup>Δ</sup> día y noche sin síntomas y una noche sin despertares.

<sup>a</sup> Symbicort como terapia de alivio antiinflamatorio más de mantenimiento previamente conocido como Symbicort como terapia de mantenimiento y alivio.

El estudio demuestra específicamente que tanto los componentes de budesonida como de formoterol de Symbicort contribuyen a mejorar el control del asma logrado a través del concepto de dosificación según sea necesario de Symbicort como terapia de alivio antiinflamatorio más de mantenimiento.

#### Estudio 735 (COMPASS)

Un ensayo aleatorizado, doble ciego, de grupos paralelos de 6 meses en 3335 pacientes adultos y adolescentes de 11 a 83 años. El estudio comparó los siguientes tres brazos:

Symbicort como terapia de alivio antiinflamatorio más de mantenimiento - Symbicort Turbuhaler 160µg/4.5µg/dosis 1 inhalación dos veces al día más inhalación adicional según sea necesario

Inhalador Seretide 125/25, 2 inhalaciones dos veces al día con terbutalina Turbuhaler según sea necesario

Symbicort Turbuhaler 320µg/9µg/dosis 1 inhalación dos veces al día con terbutalina Turbuhaler según sea necesario

La variable de eficacia primaria, tiempo hasta la primera exacerbación grave, aumentó significativamente con Symbicort como terapia de alivio antiinflamatorio más de mantenimiento en comparación con Seretide más terbutalina y Symbicort con una dosis de mantenimiento más alta más terbutalina (ver Tabla 4).

El uso de esteroides orales debido a exacerbaciones fue menor en el grupo de Symbicort como terapia de alivio antiinflamatorio más de mantenimiento en comparación con Seretide más terbutalina y Symbicort más terbutalina (619 días de uso total frente a 1132 y 1044 días, respectivamente).

Los resultados para las variables secundarias, incluida la función pulmonar, el uso medio de medicamentos según sea necesario y las variables de síntomas, no fueron significativamente diferentes entre Symbicort como terapia de alivio antiinflamatorio más de mantenimiento y los otros dos grupos. El uso diario promedio según sea necesario en el grupo de Symbicort como terapia de alivio antiinflamatorio más de mantenimiento fue de 1.02 inhalaciones/día.

Dado que la dosis media diaria en el grupo de Symbicort como terapia de alivio antiinflamatorio más de mantenimiento permaneció más baja que en el grupo Symbicort más terbutalina, el estudio confirma específicamente el beneficio de la administración según sea necesario de parte de la dosis de Symbicort.

#### Estudio 673 (STAY), Estudio 668 (STEP) y Estudio 667 (STEAM)

En los estudios 673, 668 y 667, el Symbicort como terapia de alivio antiinflamatorio más mantenimiento prolongaron el tiempo hasta la primera exacerbación en comparación con Symbicort en la misma dosis de mantenimiento con terbutalina como aliviador y en comparación con una dosis de mantenimiento de 2 a 4 veces mayor de budesonida con terbutalina como aliviador (ver Tabla 4). Los síntomas y el uso como alivio se redujeron y la función pulmonar mejoró en comparación con todos los demás tratamientos (ver Tabla 7, Tabla 8 y Tabla 9).

Tabla 7. Variables secundarias de eficacia para el Estudio 673

Variable†	Symb de mantenimiento y alivio <sup>a</sup>	Symb + terb prn	Bud + terb prn	Comparación (diferencia de medias e intervalo de confianza del 95%)	
				Symb de mantenimiento alivio v Symb + terb prn	Symb de mantenimiento y alivio v Bud + terb prn
mPEF (L/min)	29.9	22.0	13.0	7.9 (4.2, 11.7)	16.9 (13.2, 20.7)
ePEF (L/min)	26.5	18.3	9.2	8.3 (4.5, 12.0)	17.4 (13.7, 21.1)
FEV1 (L)	0.22	0.15	0.12	0.075 (0.044, 0.106)	0.102 (0.071, 0.132)
Puntuación total de síntomas de asma (0-6)	-0.68	-0.59	-0.46	-0.09 (-0.16, -0.02)	-0.21 (-0.28, -0.15)
Despertares nocturnos por asma (% noches)	-12.7	-8.8	-8.4	-3.9 (-5.4, -2.3)	-4.3 (-5.9, -2.7)
Día sin síntomas <sup>Δ</sup> (% días)	29.1	28.2	21.6	0.9 (-1.9, 3.8)	7.5 (4.6, 10.3)
Uso de medicamentos de rescate (inhalaciones/24 horas)	-1.40	-1.18	-0.93	-0.22 (-0.33, -0.11)	-0.46 (-0.57, -0.35)

† Cambio medio de la media de ejecución a la media del período de tratamiento; mPEF – flujo espiratorio máximo de la mañana; ePEF – flujo espiratorio máximo de la noche; FEV1 – volumen espiratorio forzado en 1 segundo; <sup>Δ</sup> día y noche sin síntomas y una noche sin despertares.

<sup>a</sup> Symbicort como terapia de alivio antiinflamatorio y de mantenimiento, previamente conocido como Symbicort como terapia de mantenimiento y alivio.

Tabla 8. Variables secundarias de eficacia para el Estudio 668

Variable†	Symb de mantenimiento y alivio <sup>a</sup>	Bud. + terb prn	Comparación (diferencia de medias e intervalo de confianza del 95%)
-----------	---	-----------------	---

			Symb de mantenimiento y alivio Bud + terb prn
mPEF (L/min)	34.2	13.9	20.3 (16.5, 24.1)
ePEF (L/min)	21.8	7.9	14.0 (10.4, 17.5)
FEV1 (L)	0.19	0.09	0.100 (0.071, 0.130)
Puntuación total de síntomas de asma (0-6)	-0.81	-0.61	-0.21 (-0.28, -0.13)
Despertares nocturnos por asma (% noches)	-13.8	-10.6	-3.3 (-4.8, -1.7)
Día sin síntomas <sup>Δ</sup> (% días)	33.1	25.7	7.5 (4.5, 10.4)
Uso de medicación de rescate (inhalaciones/24 horas)	-0.99	-0.55	-0.44 (-0.54, -0.34)

† Cambio medio de la media de ejecución a la media del período de tratamiento; mPEF – flujo espiratorio máximo de la mañana; ePEF – flujo espiratorio máximo de la noche; FEV1 – volumen espiratorio forzado en 1 segundo; Δ día y noche sin síntomas y una noche sin despertares.

a Symbicort como terapia de alivio antiinflamatorio y de mantenimiento, previamente conocido como Symbicort como terapia de mantenimiento y alivio.

Tabla 9. Variables secundarias de eficacia para el Estudio 667

Variable†	Symb de mantenimiento y alivio <sup>a</sup>	Bud. + terb prn	Comparación (diferencia de medias e intervalo de confianza del 95%)
			Symb de mantenimiento y alivio v Bud + terb prn
ePEF (L/min)	25.4	6.6	18.8 (13.3, 24.3)
FEV1 (L)	0.21	0.06	0.148 (0.103, 0.193)
Puntuación total de síntomas de asma (0-6)	-0.55	-0.38	-0.17 (-0.26, -0.07)
Despertares nocturnos por asma (% noches)	-8.3	-6.1	-2.2 (-4.5, 0.01)
Día sin síntomas <sup>Δ</sup> (% días)	26.8	20.2	6.5 (2.0, 11.0)
Uso de medicamentos de rescate (inhalaciones/24 horas)	-0.68	-0.34	-0.34 (-0.51, -0.17)

† Cambio medio de la media de ejecución a la media del período de tratamiento; ePEF – flujo espiratorio máximo de la noche; FEV1 – volumen espiratorio forzado en 1 segundo; Δ día y noche sin síntomas y una noche sin despertares.

a Symbicort como terapia de alivio antiinflamatorio y de mantenimiento, previamente conocido como Symbicort como terapia de mantenimiento y alivio.

#### Estudio 691 (COSMOS)

Un ensayo de 12 meses, aleatorizado, abierto, de grupos paralelos que comparó la efectividad de Symbicort como terapia de alivio antiinflamatorio y de mantenimiento con Seretide más Ventolin en pacientes adultos y adolescentes tratados con esteroides (N = 2143) de 12 a 84 años con asma. El tratamiento aleatorizado comenzó con un período de 4 semanas durante el cual se fijaron las dosis de mantenimiento, seguido de 11 meses en los que la dosis de mantenimiento se ajustó a la dosis más baja requerida para el control de los síntomas (ver Tabla 10).

Tabla 10. Tratamientos en el estudio COSMOS (691)

	<b>Symbicort terapia de mantenimiento y alivio<sup>a</sup></b>	<b>Seretide más Ventolin</b>
Período de dosis fija (4 semanas)	Symbicort Turbuhaler 160µg/4.5µg/dosis, 2 inhalaciones dos veces al día con inhalaciones adicionales según sea necesario	Seretide 250/50, 1 inhalación dos veces al día + Ventolin según sea necesario
Período de ajuste de dosis (11 meses)	Symbicort Turbuhaler 160µg/4.5µg/dosis ya sea 2 inhalaciones dos veces al día + según sea necesario, o 1 inhalación dos veces al día + según sea necesario, o 2 inhalaciones una vez al día + según sea necesario	Ya sea Seretide 500/50, 1 inhalación dos veces al día + Ventolin según sea necesario Seretide 250/50, 1 inhalación dos veces al día + Ventolin según sea necesario, o Seretide 100/50, inhalación dos veces al día + Ventolin según sea necesario

a Symbicort como terapia de alivio antiinflamatorio y de mantenimiento, previamente conocido como Symbicort como terapia de mantenimiento y alivio.

Este estudio demostró que el tratamiento Symbicort como terapia de alivio antiinflamatorio y de mantenimiento es más efectivo que la terapia ajustable con Seretide más Ventolin para controlar el asma en adultos y adolescentes. Symbicort como terapia de alivio antiinflamatorio y de mantenimiento aumentó el tiempo hasta las primeras exacerbaciones de asma graves, redujo el número total de exacerbaciones de asma graves (ver Tabla 5 y Tabla 5), redujo el uso de esteroides orales para las exacerbaciones de asma graves y redujo el uso de medicamentos según fuera necesario en comparación con Seretide en un nivel similar dosis diaria de ICS.

#### Seguridad en los estudios combinados

El tratamiento de Symbicort como terapia de alivio antiinflamatorio y de mantenimiento tiene un perfil de seguridad similar al de budesonida y de Symbicort como terapia de mantenimiento con una disminución de los eventos adversos relacionados con el asma.

## Broncoconstricción inducida por el ejercicio e inducida por alérgenos

El uso de Symbicort Turbuhaler 160µg/4.5µg/dosis en relación con la broncoconstricción inducida por el ejercicio y los alérgenos se ha estudiado en tres ensayos clínicos para pacientes con asma leve/intermitente.

El estudio D5890L00032 fue un estudio de 3 brazos y 6 semanas en 66 adultos y adolescentes con asma leve y broncoconstricción inducida por el ejercicio episódico, en el que la variable principal fue el cambio en la disminución máxima en el FEV<sub>1</sub> post ejercicio calculado antes y después de 6 semanas de tratamiento. Este estudio demostró que Symbicort Turbuhaler 160µg/4.5µg/dosis, tomado como 1 inhalación antes del ejercicio más inhalaciones adicionales según sea necesario en respuesta a los síntomas, mejoró el control del asma al reducir la broncoconstricción inducida por el ejercicio al mismo orden de magnitud que el tratamiento de mantenimiento regular con budesonida 320 µg más terbutalina 0.5 mg según sea necesario, a pesar de una dosis de esteroides sustancialmente menor. Ambos tratamientos fueron superiores a la terbutalina según necesidad cuando se tomaron solos.

El estudio AF-039-0001 fue un estudio de dos brazos y 6 meses en 92 adultos y adolescentes con asma intermitente leve que utilizaron SABA para el alivio de los síntomas, en el que la variable principal de eficacia fue el cambio en el nivel de óxido nítrico fraccionado exhalado (FENO) en los dos grupos de tratamiento durante la duración del estudio. Este estudio demostró que el componente de budesonida en Symbicort Turbuhaler 160µg/4.5µg/dosis tomado antes del ejercicio y según sea necesario, redujo la inflamación de las vías aéreas y mejoró la función de las vías aéreas, y mostró el efecto beneficioso del componente de budesonida cuando se tomó junto con formoterol (para el alivio de los síntomas) como Symbicort Turbuhaler 160µg/4.5µg/dosis.

El estudio D5890L00007 fue un estudio cruzado de 3 brazos, controlado con placebo, en 15 pacientes adultos con asma alérgica leve, en el que la variable de eficacia primaria fue el cambio en metacolina (MCh) PD20 (la dosis provocadora que causó una caída del 20% en el FEV<sub>1</sub>) durante cada período de tratamiento. Este estudio mostró que cuando se administró 30 minutos después de una exposición a alérgenos en dosis bajas, Symbicort Turbuhaler 160µg/4.5µg/dosis abolió los componentes del deterioro del asma inducidos por alérgenos mientras mejoraba la función pulmonar basal, mientras que solo formoterol 4.5µg inhibió el aumento de los síntomas, pero no protegió contra la inflamación de las vías respiratorias inducida por alérgenos. Este estudio indicó que el deterioro del asma, provocado por una dosis baja de alérgenos, se maneja de manera más efectiva con Symbicort Turbuhaler 160µg/4.5µg/dosis que con formoterol.

## Symbicort como terapia de mantenimiento

La eficacia y seguridad de Symbicort Turbuhaler para la terapia de mantenimiento se ha evaluado en siete estudios aleatorizados, doble ciego, doble simulación, control activo, grupos paralelos. Todos los brazos de tratamiento en estos estudios utilizaron un SABA para el alivio de los síntomas. Se realizaron seis estudios durante 12 semanas (presentaciones 80 µg /4.5 µg y 160 µg /4.5 µg) mientras que el estudio de presentación 320 µg /9 µg se realizó durante 24 semanas (eficacia de 12 semanas y seguridad adicional de 12 semanas). Se recogieron datos de eficacia y seguridad para 3340 pacientes asmáticos leves a moderados/severos (2411 adultos, 128 adolescentes, 801 niños de 4 a 11 años); 1704 fueron tratados con Symbicort Turbuhaler.

## Symbicort Turbuhaler 80µg/4.5µg/dosis y 160µg/4.5µg/dosis

En un estudio, la dosis de mantenimiento máxima recomendada de Symbicort Turbuhaler 160µg/4.5µg/dosis (2 inhalaciones dos veces al día) se comparó con las dosis correspondientes de la combinación libre (budesonida Turbuhaler 160µg + formoterol Turbuhaler 4.5 µg, dos inhalaciones dos veces al día) y budesonida Turbuhaler 160 µg (2 inhalaciones dos veces al día) únicamente en adultos con asma moderada (FEV<sub>1</sub> media

73.8% predicha normal y reversibilidad 22.5%). La Tabla 11 detalla los resultados de eficacia después de 12 semanas de tratamiento.

Tabla 11. Medias de tratamiento estimado y contrastes de tratamiento: efectos del tratamiento de 12 semanas con Symbicort Turbuhaler 160µg/4.5µg/dosis dos veces al día, budesonida 160 µg sola y la combinación libre de los monoproductos

Variable	Symb	Bud	Comb libre	Valores p de comparación	
				Symb v Bud	Symb v comb libre
Cambio† en mPEF§ (L/min)	35.7	0.2	32	<0.0001	ns
Cambio† en ePEF (L/min)	24.8	-3.7	22.3	<0.0001	ns
FEV <sub>1</sub> <sup>+</sup> (L)	2.47	2.35	2.50	0.0128	ns
Puntuación total de síntomas de asma # (0-6)	0.75	1.08	0.84	0.0002	ns
Despertares nocturnos debido al asma. # (% pacientes)	8.31	10.94	11.09	ns	ns
Día sin síntomas <sup>Δ</sup> # (% días)	57.16	40.15	54.43	<0.0001	ns
Cambio† en uso de medicamentos de rescate (inhalaciones/24 horas)	-0.99	-0.44	-1.13	0.006	ns

† Cambio medio de la media de la línea de base a la media del período de tratamiento de 12 semanas; §Variable primaria de eficacia; mPEF – flujo espiratorio máximo de la mañana; ePEF – flujo espiratorio máximo de la noche; FEV<sub>1</sub> – volumen espiratorio forzado en 1 segundo; +media del último valor durante el tratamiento; #media del valor promedio del tratamiento; Δ día y noche sin síntomas y una noche sin despertares.

Cuando se administra dos veces al día, Symbicort Turbuhaler 160µg/4.5µg/dosis es un tratamiento más efectivo que budesonida, en las dosis de budesonida correspondientes.

En un estudio en adultos con asma más leve (FEV<sub>1</sub> media 81.7% predicha normal y reversibilidad 22.2%), Symbicort Turbuhaler 80µg/4.5µg/dosis (1 inhalación dos veces al día) se comparó con budesonida Turbuhaler 160µg (1 inhalación dos veces al día). La Tabla 12 detalla los resultados de eficacia después de 12 semanas de tratamiento.

Tabla 12. Medias de tratamiento estimado y contrastes de tratamiento: efectos del tratamiento de 12 semanas con Symbicort Turbuhaler 80µg/4.5µg/dosis dos veces al día y budesonida 160 µg solo

Variable	Symbicort	Budesonida	Comparación de valores p
Cambio† en mPEF§ (L/min)	16.47	7.32	0.002

Cambio† en ePEF (L/min)	13.65	4.16	<0.001
FEV1+ (L)	2.63	2.64	ns
Puntuación total de síntomas de asma# (0-6)	0.84	0.94	ns
Despertares nocturnos debido al asma# (% de pacientes)	11.57	13.82	ns
Día sin síntomasΔ# (% días)	55.31	48.86	0.007
Cambio† en el uso de medicamentos de rescate (inhalaciones/24 horas)	-0.33	-0.14	0.025

† Cambio medio de la media de la línea de base a la media del período de tratamiento de 12 semanas; §Variable primaria de eficacia; mPEF – flujo espiratorio máximo de la mañana; ePEF – flujo espiratorio máximo de la noche; FEV1 – volumen espiratorio forzado en 1 segundo; +media del último valor durante el tratamiento; #media del valor promedio del tratamiento; Δ día y noche sin síntomas y una noche sin despertarse

En conclusión, hubo una mejoría mayor en la función pulmonar y el control del asma con Symbicort Turbuhaler 100/6 que con una dosis doble de budesonida.

#### Symbicort Turbuhaler 320µg/9µg/dosis

En un estudio en pacientes predominantemente adultos (<3% de los pacientes eran adolescentes) con asma moderada a severa (FEV<sub>1</sub> medio 66% predicho normal y reversibilidad 28%) Symbicort Turbuhaler 320µg/9µg/dosis (2 inhalaciones dos veces al día) se comparó con las dosis correspondientes de la combinación libre (formoterol Turbuhaler 9 µg + budesonida Turbuhaler 320 µg, dos inhalaciones dos veces al día) y budesonida Turbuhaler 320 µg (2 inhalaciones dos veces al día) solamente. La Tabla 13 detalla los resultados de eficacia después de 12 semanas de tratamiento.

Tabla 13. Cambio medio desde el inicio en las variables de eficacia: efectos del tratamiento de 12 semanas con Symbicort Turbuhaler 320µg/9µg/dosis dos veces al día, budesonida 320 µg solo y la combinación libre de los monoproductos

Variable†	Symb	Bud	Comb libre	Comparación de valores p	
				ymb v bud	Symb v comb libre
mPEF§ (L/min)	37.4	4.5	36.2	<0.001	ns
ePEF (L/min)	30.7	-0.1	31.3	<0.001	ns
FEV1 ‡ (L)	0.303	0.143	0.280	<0.001	ns
Puntuación total de síntomas de asma (0-6)	-0.62	-0.36	-0.66	0.0051	ns
Puntuación de síntomas diurnos (0-3)	-0.39	-0.19	-0.43	<0.001	ns
Puntuación de síntomas nocturnos (0-3)	-0.23	-0.18	-0.23	ns	ns

nocturnos (0-3)					
Despertares nocturnos por asma (% pacientes)	-14.4	-11.8	-13.1	ns	ns
Día sin síntomas <sup>Δ</sup> (% pacientes)	31.2	15.6	32.2	<0.001	ns
Uso de medicamentos de rescate (inhalaciones/24 horas)	-1.08	-0.50	-1.20	<0.001	ns

† Cambio medio ajustado de la media de la línea de base a la media del período de tratamiento de 12 semanas; §Variable primaria de eficacia; mPEF – flujo espiratorio máximo de la mañana; ePEF – flujo espiratorio máximo de la noche; ‡media de la visita 3 a 5; FEV<sub>1</sub> – volumen espiratorio forzado en 1 segundo; Δ día y noche sin síntomas y una noche sin despertares.

Cuando se administra dos veces al día, Symbicort Turbuhaler 320µg/9µg/dosis es un tratamiento más efectivo para la mayoría de los puntos finales clínicos que la dosis de budesonida correspondiente.

## EPOC

La eficacia y seguridad de Symbicort Turbuhaler en el tratamiento de pacientes con EPOC moderada a grave (FEV<sub>1</sub> pre-broncodilatador ≤50% predicho normal) se ha evaluado dos estudios clínicos aleatorizados, doble ciego, controlado con placebo y activo, de grupos paralelos y multicéntricos. Se realizaron dos estudios de 12 meses con el inhalador de polvo seco Symbicort Turbuhaler (Estudios 629 y 670).

Estudios 629 y 670 - En ambos estudios, se comparó Symbicort Turbuhaler 160µg/4.5µg/dosis con placebo y los monoproductos correspondientes (budesonida Turbuhaler 200 µg y formoterol Turbuhaler 6 µg), todos tomados como 2 inhalaciones dos veces al día. Se aleatorizaron un total de 812 y 1022 pacientes con EPOC moderada a grave, de los cuales 208 y 254 fueron tratados con Symbicort Turbuhaler. Los pacientes en ambos estudios tenían una edad media de 64 años y un FEV<sub>1</sub> de 0.99 L o 36% de lo normal pronosticado en la línea basal.

### Estudio 629

En el Estudio 629, la eficacia se evaluó durante 12 meses utilizando los criterios de valoración coprimarios del FEV<sub>1</sub> postdosis y el número de exacerbaciones graves de la EPOC (definida como la ingesta de un ciclo de esteroides orales y/o antibióticos y/u hospitalización debido a síntomas respiratorios).

Symbicort Turbuhaler mejoró significativamente el FEV<sub>1</sub> medio en comparación con placebo y budesonida en un 15% (p <0.001) y un 9% (p <0.001), respectivamente.

Symbicort Turbuhaler redujo significativamente el número de exacerbaciones graves en comparación con placebo y formoterol en un 24% (p = 0.035) y un 23% (p = 0.043), respectivamente. El número necesario para tratar (NNT) para prevenir una exacerbación grave de EPOC en un año para Symbicort Turbuhaler en comparación con formoterol fue 2.4.

### Estudio 670

En el Estudio 670, la eficacia se evaluó durante 12 meses utilizando los criterios de valoración coprimarios del FEV<sub>1</sub> postdosis y el tiempo transcurrido hasta la primera exacerbación grave de la EPOC (definida como la ingesta de un ciclo de esteroides orales y/o antibióticos y/u hospitalización debido a síntomas respiratorios).

Symbicort Turbuhaler mejoró significativamente el FEV<sub>1</sub> medio en comparación con el placebo, budesonida y formoterol en un 14% (p <0.001), 11% (p <0.001) y 5% (p = 0.002), respectivamente.

Symbicort Turbuhaler prolongó significativamente el tiempo hasta la primera exacerbación grave de EPOC en comparación con todos los tratamientos de comparación. El riesgo instantáneo de experimentar una exacerbación grave de EPOC en comparación con el placebo, budesonida y formoterol se redujo en un 29% (p = 0.006), 23% (p = 0.033) y 30% (p = 0.003), respectivamente.

Symbicort Turbuhaler también redujo significativamente el número de exacerbaciones graves de EPOC en comparación con placebo y formoterol en un 24% (p = 0,029) y 26% (p = 0,015), respectivamente. El NNT para prevenir una exacerbación de EPOC en un año en comparación con formoterol fue 2.1.

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

Se ha demostrado que Symbicort Turbuhaler y los monoproductos correspondientes (budesonida Turbuhaler y formoterol Turbuhaler (versión M2) son bioequivalentes con respecto de la exposición sistémica de budesonida y formoterol, respectivamente.

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

Los parámetros farmacocinéticos para las sustancias respectivas fueron comparables después de la administración de budesonida y formoterol como monoproductos o como Symbicort Turbuhaler.

#### **Absorción**

Después de la inhalación de budesonida a través de Turbuhaler, la deposición pulmonar media varió del 26 al 34% de la dosis medida. La biodisponibilidad sistémica de budesonida inhalada a través de Turbuhaler es aproximadamente el 40% de la dosis medida.

En los estudios, la deposición pulmonar media de formoterol después de la inhalación a través de Turbuhaler osciló entre el 21 y el 37% de la dosis medida. La biodisponibilidad sistémica total para la mayor deposición pulmonar es aproximadamente del 46%.

#### **Distribución**

La unión a proteínas plasmáticas de budesonida es aproximadamente del 90% con un volumen de distribución de aproximadamente 3 L/kg

La unión a las proteínas plasmáticas del formoterol es aproximadamente del 50% con un volumen de distribución de aproximadamente 4 L/ kg.

#### **Metabolismo**

La budesonida sufre un grado extenso (aproximadamente 90%) de biotransformación de primer paso a través del hígado hacia metabolitos de baja actividad glucocorticosteroide.

El formoterol se metaboliza por conjugación a glucurónidos inactivos. Se forman metabolitos O-desmetilados y deformilados activos, sin embargo, los niveles plasmáticos de estos son bajos.

#### **Excreción**

La eliminación de budesonida es a través del metabolismo catalizado principalmente por la enzima CYP3A4. Los metabolitos se excretan en la orina como tales o en forma conjugada, y solo se detectan cantidades insignificantes de budesonida inalterada en la orina. Budesonida tiene un aclaramiento sistémico alto (aproximadamente 1,2 L/min) y la vida media de eliminación plasmática después de dosificación i.v. promedia las 4 horas.

La eliminación de formoterol es a través del metabolismo en el hígado seguido de excreción renal. Después de la inhalación, el 6-10% de la dosis medida se excreta sin metabolizar en la orina. Formoterol tiene una vida media de eliminación terminal de aproximadamente 17 horas.

Poblaciones especiales de pacientes - ancianos, insuficiencia hepática y/o renal

Se desconoce la farmacocinética de budesonida o formoterol en ancianos y en pacientes con insuficiencia renal. La disponibilidad sistémica de budesonida y formoterol puede aumentar en pacientes con enfermedad hepática.

## DATOS PRECLÍNICOS DE SEGURIDAD

### Genotoxicidad

Individualmente, budesonida y formoterol no fueron genotóxicos en una serie de ensayos de mutaciones genéticas (excepto por un ligero aumento en la frecuencia de mutación inversa en *Salmonella typhimurium* a altas concentraciones de formoterol fumarato), daño cromosómico y reparación del ADN. La combinación de budesonida y formoterol no se ha probado en ensayos de genotoxicidad.

### Carcinogenicidad

El potencial carcinogénico de la combinación de budesonida/formoterol no se ha investigado en estudios con animales.

En los estudios de carcinogenicidad en formoterol realizados por AstraZeneca, hubo un aumento dependiente de la dosis en la incidencia de leiomiomas uterinos en ratones dosificados por vía oral a 0.1, 0.5 y 2.5 mg/kg/día durante dos años, y se observó un leiomioma mesovario en una rata hembra dosificada por inhalación a 0,13 mg/kg/día durante dos años. Los efectos observados son hallazgos esperados con altas dosis de exposición a agonistas  $\beta_2$ .

Los estudios de carcinogenicidad con formoterol realizados por otras compañías utilizaron niveles de exposición sistémica de 800 a 4800 veces más altos que los esperados con el uso clínico de formoterol (basado en una dosis diaria de 18  $\mu\text{g}$ ).

Se observó cierta actividad de carcinogenicidad en ratas y ratones. Sin embargo, en vista de los niveles de dosis a los que se observaron estos efectos y el hecho de que formoterol no es mutagénico (excepto por una actividad muy débil a altas concentraciones en un sistema de prueba), se concluye que el riesgo de cáncer en pacientes tratados con formoterol fumarato no es mayor que para otros agonistas beta-adrenoreceptores. El potencial carcinogénico de la budesonida se ha evaluado en ratones y ratas a dosis orales de hasta 200 y 50  $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{día}$ , respectivamente. En ratas machos a las que se les administró 10, 25 y 50  $\mu\text{g}$  de budesonida/kg/día, las que recibieron 25 y 50  $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{día}$  mostraron una mayor incidencia de tumores hepatocelulares primarios. En un estudio repetido, este efecto se observó en varios grupos de esteroides (budesonida, prednisolona, triamcinolona acetónido), lo que indica un efecto de clase de los corticosteroides.

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

Preparación de su nuevo inhalador de Symbicort Turbuhaler

Antes de utilizar su nuevo inhalador de Symbicort Turbuhaler por primera vez, debe prepararlo de la siguiente manera:

Desenrosque y levante la tapa que cubre el Turbuhaler. Se oye un pequeño "click" cuando se desenrosca la tapa.

Sostenga su inhalador de Symbicort Turbuhaler en posición vertical con la rosca roja en la parte inferior.

Gire la rosca roja hasta el tope en una dirección y luego vuelva a girarla hasta el tope la ventana indicadora, quedan aproximadamente 20 dosis. Cuando quedan las direcciones deberá oír un “click” característico.

Vuelva a girar la rosca roja en ambas direcciones.

En este momento su inhalador de Symbicort Turbuhaler ya está listo para ser utilizado.

Cómo realizar una inhalación

Cada vez que necesite realizar una inhalación, siga estas instrucciones:

1. Desenrosque y levante la tapa que cubre el Turbuhaler. Se oye un pequeño “click” cuando se desenrosca la tapa.
2. Sostenga su inhalador de Symbicort Turbuhaler con la rosca roja en la parte inferior.



3. No sostenga la boquilla cuando carga su inhalador de Symbicort Turbuhaler. Para cargarlo con una dosis, gire la rosca roja hasta el tope en una dirección.



Luego vuelva a girarla hasta el tope en la otra dirección (no importa en qué dirección primero). En una de las dos direcciones deberá oír un “click” característico. En este momento su inhalador de Symbicort Turbuhaler está listo para ser utilizado. Cargue su inhalador de Symbicort Turbuhaler sólo cuando vaya a utilizarlo.

4. Manteniendo su inhalador de Symbicort Turbuhaler alejado, expulse lentamente el aire de la boca (sin que le resulte incómodo). No sople a través del inhalador de Symbicort Turbuhaler.

5. Sitúe la boquilla suavemente entre sus dientes, cierre sus labios e inspire enérgica y profundamente a través de la boca. No muerda ni presione fuertemente la boquilla.



6. Retire su inhalador de Symbicort Turbuhaler de su boca y expulse el aire suavemente. La cantidad de medicamento inhalado es muy pequeña, lo que significa que podría no notar ningún sabor tras la inhalación. Sin embargo, si ha seguido las instrucciones de empleo puede tener la seguridad de haber inhalado la dosis y de que el medicamento ha llegado a sus pulmones.
7. Si necesita realizar otra inhalación, repita los pasos 2 a 6
8. Vuelva a colocar la tapa firmemente tras la utilización.



9. Enjuáguese la boca con agua tras las dosis diarias de la mañana y/o de la noche. No se la trague.

Es posible que el paciente no pruebe ni sienta ningún medicamento al usar Turbuhaler debido a la pequeña cantidad de medicamento administrado.

No intente extraer la boquilla ni la gire innecesariamente ya que está fijada al inhalador de Symbicort Turbuhaler y no debe ser extraída. No utilice el inhalador de Symbicort Turbuhaler si está dañado o si la boquilla se ha desprendido del inhalador de Symbicort Turbuhaler.

Como con todos los inhaladores, los cuidadores deben asegurarse de que los niños a los que se les ha recetado Symbicort Turbuhaler realizan correctamente la técnica inhalatoria, según se describe anteriormente.

Limpieza de su inhalador de Symbicort Turbuhaler

Limpie la parte externa de la boquilla una vez a la semana con un paño seco, sin emplear agua ni líquidos.

### **¿Cuándo empezar a utilizar un nuevo inhalador?**

- El indicador de dosis le informa sobre el número de dosis (inhalaciones) que quedan en su inhalador de Symbicort Turbuhaler, empezando desde 30, 60 o 120 dosis cuando está lleno.



El indicador de dosis está marcado en intervalos de 10 en 10 dosis, por lo que no se muestran todas las dosis.

Cuando empieza a aparecer por primera vez un fondo de color rojo en el borde de la ventana indicadora, quedan aproximadamente 20 dosis. Cuando quedan las últimas 10 dosis, el fondo de la ventana indicadora es rojo, cuando el 0 ha alcanzado la mitad de la ventana debe empezar a utilizar un nuevo inhalador de Symbicort Turbuhaler.

Nota:

Aunque su inhalador de Symbicort Turbuhaler esté vacío, la rosca seguirá girando y se seguirá oyendo el “click” característico.

El sonido que se escucha cuando agita su inhalador de Symbicort Turbuhaler, no es producido por la medicación sino por un agente desecante, por lo que, no indicará cuánto medicamento queda en su inhalador de Symbicort Turbuhaler.

Si carga su inhalador de Symbicort Turbuhaler más de una vez por error antes de inhalar su dosis, seguirá inhalando una sola dosis, aunque el indicador contará todas las dosis cargadas.

**Fecha de aprobación/ revisión del texto:** 31 de agosto de 2024.