CECMED
CENTRO PARA EL CONTROL ESTATAL DE MEDICAMENTOS, EQUIPOS Y DISPOSITIVOS MÉDICOS
Ministerio de Salud Pública de Cuba

RESUMEN DE LAS CARACTERÍSTICAS DEL PRODUCTO

Nombre del producto:	SYMBICORT TURBUHALER® 320/9.0 µg/dosis
Forma farmacéutica:	Polvo para inhalación oral
Fortaleza:	-
Presentación:	Estuche por 1 frasco de AL/PFA con contador de descargas y difusor para 60 dosis.
Titular del Registro Sanitario, ciudad, país:	ASTRAZENECA U.K. LIMITED, Luton, Reino Unido de Gran Bretaña e Irlanda del Norte.
Fabricante (s) del producto, ciudad (es), país (es):	ASTRAZENECA AB, Södertälje, Suecia. Producto terminado.
Número de Registro Sanitario:	M-04-181-R03
Fecha de Inscripción:	1 de octubre de 2004.
Composición:	
Cada inhalación contiene:	
Budesonida micronizada	320,0 µg
Fumarato de formoterol dihidratado	9,0 µg
Lactosa monohidratada	491 µg/ dosis
Plazo de validez:	24 meses
Condiciones de almacenamiento:	Almacenar por debajo de 30 ºC.

Indicaciones terapéuticas:

Asma

Symbicort Turbuhaler está indicado para adultos y adolescentes con edades entre 12 y 17 años, para el tratamiento regular del asma, cuando es apropiado utilizar una combinación (un corticosteroides y un agonista de los receptores adrenérgicos β_2 de acción prolongada inhalados) en:

Pacientes que no han logrado un control adecuado con corticosteroides inhalados y agonistas de los receptores adrenérgicos β_2 de acción corta inhalados, "según sea necesario"

o

Pacientes que han logrado un control adecuado con corticosteroides inhalados y agonistas de los receptores adrenérgicos β_2 de acción prolongada.

Enfermedad pulmonar crónica obstructiva (EPOC)

Symbicort Turbuhaler está indicado en adultos con 18 años de edad y más para el tratamiento sintomático de los pacientes con EPOC con Volumen Expiratorio Forzado (VEF_1) <70% del valor normal esperado (después de usar el broncodilatador) con una historia de exacerbaciones, a pesar de un tratamiento regular con un broncodilatador (ver también la sección Advertencias y Precauciones).

Contraindicaciones:

Hipersensibilidad a los principios activos o a cualquiera de los excipientes (lactosa, que contiene cantidades pequeñas de proteínas de leche).

Precauciones:

Ver Advertencias y Precauciones

Advertencias especiales y precauciones de uso:

Se recomienda disminuir paulatinamente la dosis al suspender el tratamiento, ya que no debe suspenderse abruptamente su administración.

Si los pacientes consideran que el tratamiento es ineficaz o si exceden la dosis máxima recomendada de Symbicort, debe buscar la atención médica (véase la sección Posología). El aumento del uso de los broncodilatadores de rescate indica un empeoramiento de las condiciones subyacentes y requiere una reevaluación del tratamiento del asma. El deterioro repentino y progresivo del control del asma o la EPOC puede atentar contra la vida, por lo que el paciente debe someterse urgentemente a una evaluación médica. En este caso, se debe considerar la necesidad de aumentar el tratamiento con corticosteroides; por ejemplo, corticosteroides orales o un tratamiento con antibióticos si existe una infección.

Se debe aconsejar a los pacientes que deben tener siempre disponible su inhalador de rescate.

Se debe recordar a los pacientes que utilicen la dosis de mantenimiento de Symbicort en la forma prescrita, incluso en períodos asintomáticos.

Una vez controlados los síntomas del asma, se podrá considerar la reducción gradual de la dosis de Symbicort. Es importante la evaluación regular de los pacientes regular de los pacientes mientras se reduce su tratamiento. Se debe administrar la dosis eficaz más baja de Symbicort (véase la sección Posología).

El tratamiento con Symbicort no debe iniciarse durante una exacerbación o si el paciente presenta un empeoramiento significativo o un deterioro agudo del asma.

Durante el tratamiento con Symbicort, pueden ocurrir eventos adversos y exacerbaciones serias relacionadas con el asma. Se debe indicar a los pacientes que continúen con el tratamiento y que consulten con su médico si los síntomas del asma permanecen sin control o empeoran después de iniciar con Symbicort.

No hay datos disponibles de estudios clínicos sobre Symbicort Turbuhaler en pacientes con EPOC con un VEF_1 >50% del valor normal esperado antes de usar el broncodilatador y con un VEF_1 <70% del valor normal esperado después de usar el broncodilatador (véase la sección Propiedades Farmacodinámicas).

Al igual que con otros tratamientos inhalados, puede presentarse un broncoespasmo paradójico, con un aumento inmediato de sibilancias y dificultad para respirar después de la administración. Si el paciente presenta broncoespasmo paradójico, debe suspenderse inmediatamente la administración de Symbicort y el paciente debe ser evaluado y tratado con una terapia alternativa si fuera necesario. El broncoespasmo paradójico responde a un broncodilatador inhalado de acción rápida y debe tratarse de forma inmediata (véase la sección Reacciones Adversas).

Pueden ocurrir efectos sistémicos con cualquier corticosteroides Inhalado, en particular cuando se prescriben dosis altas durante períodos prolongados. Estos efectos son mucho menos probables con el tratamiento inhalado que con los corticosteroides orales. Los efectos sistémicos pueden incluir el síndrome de Cushing, características similares a Cushing, supresión suprarrenal, retraso del crecimiento en los niños y adolescentes, disminución de la densidad mineral ósea, cataratas y glaucoma y, con menor frecuencia, una serie de efectos psicológicos o conductuales tales como hiperactividad psicomotora, trastornos del sueño, ansiedad, depresión o agresión (particularmente en los niños) (véase la sección Reacciones Adversas).

Deben considerarse los efectos potenciales sobre la densidad ósea, particularmente en los pacientes tratados con dosis altas durante períodos prolongados que tienen factores

coexistentes de riesgo para la osteoporosis. Los estudios a largo plazo con budesonida inhalada en niños con dosis diarias medias de 400µg (dosis medida) o en adultos con dosis diarias de 800µg (dosis medida) no han demostrado efectos significativos sobre la densidad del mineral óseo. No hay información disponible con relación al efecto de Symbicort a dosis más altas.

Si se sospecha de una alteración de la función suprarrenal debido a un tratamiento previo con esteroides sistémicos, se debe tener cuidado cuando se transfiere a los pacientes al tratamiento con Symbicort.

Los beneficios del tratamiento con la budesonida inhalada normalmente minimizarán la necesidad de esteroides orales, pero en los pacientes que son transferidos de esteroides orales podría persistir el riesgo de una alteración de las reservas suprarrenales durante un tiempo considerable. La recuperación puede tomar un tiempo considerable después de la suspensión del tratamiento con los esteroides orales y, por lo tanto, los pacientes dependientes del tratamiento con esteroides orales transferidos a la budesonida inhalada pueden permanecer en riesgo de una función suprarrenal alterada por un tiempo considerable. En tales circunstancias, se debe monitorear la función del eje HPA regularmente.

El tratamiento prolongado con dosis altas de corticosteroides inhalados, sobre todo las dosis mayores que las recomendadas, también puede causar una supresión suprarrenal clínicamente significativa. Por lo tanto, debe considerarse la posibilidad de brindar una protección adicional con corticosteroides sistémicos durante los períodos de estrés, tales como las infecciones graves o antes de una cirugía electiva. Una reducción rápida de la dosis de esteroides puede inducir una crisis suprarrenal aguda. Los síntomas y signos que podrían verse en la crisis suprarrenal aguda pueden ser algo inespecíficos, pero podrían incluir la anorexia, dolor abdominal, pérdida de peso, fatiga, cefalea, náusea, vómito, disminución del nivel de conciencia, convulsiones, hipotensión e hipoglicemia.

No debe terminarse abruptamente el tratamiento con esteroides sistémicos suplementarios o la budesonida inhalada.

Durante la transferencia del tratamiento oral a Symbicort, en general habrá una menor acción esteroidea sistémica, que puede causar la aparición de síntomas alérgicos o artríticos, tales como rinitis, eczema y dolor muscular y articular. Debe iniciarse un tratamiento específico para estas condiciones. Se debe sospechar un efecto general de insuficiencia glucocorticosteroidea si, en casos muy raros, ocurrieran síntomas como cansancio, cefalea, náuseas y vómito. En esos casos, a veces es necesario un aumento temporal de la dosis de los glucocorticosteroides.

A fin de minimizar el riesgo de candidiasis orofaríngea (véase la sección Reacciones Adversas), debe indicarse al paciente que se enjuague la boca con agua después de inhalar la dosis de mantenimiento.

Debe evitarse el tratamiento concomitante con el itraconazol, el ritonavir u otros inhibidores potentes de la enzima CYP3A4 (véase la sección Interacciones). Si esto no es posible, el intervalo de tiempo entre la administración de los productos que provocan interacciones medicamentosas debe ser lo más largo posible.

Se recomienda administrar Symbicort con precaución en los pacientes con tirotoxicosis, feocromocitoma, diabetes mellitus, hipocalemia no tratada, miocardiopatía obstructiva hipertrófica, estenosis aórtica subvalvular idiopática, hipertensión grave, aneurisma u otros trastornos cardiovasculares graves, tales como cardiopatía isquémica, taquiarritmias o insuficiencia cardiaca grave.

Debe tenerse precaución al tratar a pacientes con una prolongación del intervalo QTc. El formoterol por sí mismo puede prolongar el intervalo QTc.

En los pacientes con tuberculosis pulmonar activa o inactiva o con infecciones micóticas o virales de las vías respiratorias, debe reevaluarse la necesidad de administrar corticosteroides inhalados así como la dosis de los mismos.

El tratamiento con dosis altas de agonistas de los receptores adrenérgicos β_2 puede provocar una hipocalemia potencialmente grave. El tratamiento concomitante con agonistas de los receptores adrenérgicos β_2 con medicamentos que pueden inducir hipocalemia o potenciar un efecto hipocalémico, como por ejemplo los derivados de la xantina, esteroides y diuréticos, puede intensificar el posible efecto hipocalémico del agonista del receptor adrenérgico β_2. Se recomienda una precaución especial en el asma inestable asociada al uso variable de broncodilatadores de rescate, así como en al asma aguda grave, ya que el riesgo puede aumentar debido a la hipoxia y en otras condiciones que puede incrementar la probabilidad de la hipocalemia. En tales circunstancias, se recomienda monitorear las concentraciones séricas de potasio.

Al igual que con todos los agonistas de los receptores adrenérgicos β_2, se recomienda efectuar más controles de la glicemia en los pacientes diabéticos.

Se pueden producir alteraciones visuales con el uso sistémico y tópico de corticosteroides. Si un paciente presenta síntomas como visión borrosa u otras alteraciones visuales, se debe consultar con un oftalmólogo para que evalúe las posibles causas, que pueden ser cataratas, glaucoma o enfermedades raras como coriorretinopatía serosa central (CRSC), que se ha notificado tras el uso de corticosteroides sistémicos y tópicos.

Symbicort Turbuhaler contiene lactosa monohidrato (<1 mg por Inhalación). Normalmente, esta cantidad no provoca problemas en los pacientes con intolerancia a la lactosa. El excipiente lactosa contiene cantidades pequeñas de proteínas de la leche, que pueden producir reacciones alérgicas.

Poblaciones pediátricas

Se recomienda controlar regularmente la estatura de los niños que reciben un tratamiento prolongado con corticosteroides inhalados. Si se hace más lento el crecimiento, debe reevaluarse el tratamiento, con el objetivo de reducir la dosis del corticosteroides inhalado hasta la dosis más baja que mantenga el control eficaz del asma, si fuera posible. Deben sopesarse cuidadosamente los beneficios de la terapia con corticosteroides y los riesgos posibles de la supresión del crecimiento. Además, debe considerarse referir al paciente a un especialista neumólogo pediatra.

Los datos limitados de los estudios a largo plazo sugieren que la mayoría de los niños y adolescentes tratados con budesonida inhalada alcanzan finalmente la estatura prevista a la edad adulta. No obstante, se ha observado una reducción inicial pequeña pero transitoria en el crecimiento (aproximadamente 1 cm). Esto generalmente ocurre durante el primer año de tratamiento.

Neumonía en pacientes con EPOC

Un aumento en la incidencia de neumonía, incluyendo neumonía que requiere hospitalización, se ha observado en pacientes con EPOC que reciben corticosteroides inhalados. Hay algunas evidencias de un aumento de riesgo de neumonía con dosis altas de esteroide pero no ha sido demostrado de manera concluyente en todos los estudios.

No hay evidencia clínica concluyente de diferencias intra-clase en la magnitud del riesgo de neumonía entre los corticosteroides inhalados.

Los médicos deben permanecer vigilantes ante el posible desarrollo de neumonía en pacientes con EPOC, ya que las características clínicas de estas infecciones se superponen con los síntomas de exacerbación de la EPOC.

Los factores de riesgo de neumonía en pacientes con EPOC incluyen el tabaquismo habitual, pacientes de edad avanzada, bajo índice de masa corporal (IMC) y EPOC grave.

Efectos indeseables:

Puesto que Symbicort contiene tanto budesonida como formoterol, puede presentar el mismo perfil de reacciones adversas reportado para cada una de estos fármacos. No se ha observado un aumento de la incidencia de reacciones adversas después de la administración concomitante de los dos componentes.

Las reacciones adversas más comunes al medicamento consisten en los efectos secundarios previsibles farmacológicamente de los agonistas de los receptores adrenérgicos β_2, tales como temblor y palpitaciones. Estos tienden a ser leves y generalmente desaparecen después de unos días de tratamiento.

A continuación se presentan las reacciones adversas que se han asociado con la budesonida o el formoterol, clasificadas por sistemas y órganos y según la frecuencia. Las categorías de frecuencia se definen de la siguiente manera: muy frecuentes (≥ 1/10), frecuentes (≥ 1/100 a <1/10), poco frecuentes (≥ 1/1000 a < 1/100), raras (≥ 1/10000 a < 1/1000) y muy raras (< 1/10000).

Cuadro 1

SOC	**Frecuencia**	**Reacción medicamentosa adversa**
Infecciones e infestaciones	Frecuentes	Candidiasis orofaríngea Neumonía (en pacientes con EPOC)
Trastornos del sistema inmune	Raras	Reacciones de hipersensibilidad inmediata y retardada, p. ej., exantema, urticaria, prurito, dermatitis, angioedema y reacción anafiláctica
Trastornos endocrinos	Muy raras	Síndrome de Cushing, supresión suprarrenal, retraso del crecimiento, disminución de la densidad mineral ósea
Trastornos del metabolismo y la nutrición	Raras	Hipocalemia
	Muy raras	Hiperglicemia
Trastornos psiquiátricos	Poco frecuentes	Agresividad, hiperactividad psicomotora, ansiedad, trastornos del sueño
	Muy raras	Depresión, trastornos del comportamiento (principalmente en los niños)
Trastornos del sistema nervioso	Frecuentes	Cefalea, temblor
	Poco frecuentes	Mareos
	Muy raras	Alteraciones del gusto
Trastornos oculares	Poco frecuentes	Visión borrosa (ver también sección Advertencias y Precauciones)
	Muy raras	Catarata y glaucoma
Trastornos cardiacos	Frecuentes	Palpitaciones
	Poco frecuentes	Taquicardia
	Raras	Arritmias cardíacas, p. ej., fibrilación auricular, taquicardia supraventricular, extrasístoles
	Muy raras	Angina de pecho, prolongación del intervalo

SOC	**Frecuencia**	**Reacción medicamentosa adversa**
		QTc
Trastornos vasculares	Muy raras	Variaciones de la presión arterial
Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos	Frecuentes	Irritación leve de la garganta, tos, ronquera
	Raras	Broncoespasmo
Trastornos gastrointestinales	Poco frecuentes	Náuseas
Trastornos de la piel y el tejido subcutáneo	Poco frecuentes	Hematomas
Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conectivo	Poco frecuentes	Calambres musculares

La infección orofaríngea por Candida se debe a depósitos del medicamento. El riesgo puede minimizarse si se aconseja al paciente que se enjuague la boca con agua después de cada dosis de mantenimiento. Por lo general, la infección orofaríngea por Candida responde al tratamiento antimicótico tópico sin necesidad de descontinuar el corticosteroides inhalado.

Si aparecen aftas orofaríngeas, los pacientes también deben enjuagarse la boca con agua después de las inhalaciones administradas según sea necesario.

Al igual que con otros tratamientos inhalados, en casos muy raros puede presentarse el broncoespasmo paradójico, que afecta al menos a una de cada 10000 personas, con un aumento inmediato de las sibilancias y dificultad para respirar después de su administración. El broncoespasmo paradójico responde a un broncodilatador inhalado de acción rápida y se debe tratar inmediatamente. Se debe descontinuar Symbicort inmediatamente y el paciente debe ser evaluado y, si fuera necesario, indicar un nuevo tratamiento (véase la sección Advertencias y Precauciones).

Pueden presentarse efectos sistémicos de los corticosteroides inhalados, particularmente con la administración de dosis altas durante períodos prolongados. La presentación de estos efectos es mucho menos probable que con los corticosteroides orales. Los efectos sistémicos posibles incluyen el síndrome de Cushing y características Cushingoides, la supresión suprarrenal, el retraso del crecimiento en los niños y adolescentes, la disminución de la densidad mineral ósea, catarata y glaucoma. También puede producirse una mayor susceptibilidad a las infecciones y una alteración de la capacidad para adaptarse al estrés. Probablemente los efectos se relacionan con la dosis, el tiempo de exposición, la exposición concomitante y previa a los esteroides y la sensibilidad individual.

El tratamiento con agonistas de los receptores adrenérgicos β_2 puede resultar en un incremento de los niveles séricos de la insulina, los ácidos grasos libres, el glicerol y los cuerpos cetónicos.

Poblaciones pediátricas

Se recomienda dar el monitoreo regular de la estatura de los niños que reciben un tratamiento prolongado con corticosteroides inhalados (véase la sección Advertencias y Precauciones).

Notificación de sospechas de reacciones adversas

Es importante notificar las sospechas de reacciones adversas al medicamento tras su autorización. Ello permite una supervisión continuada de la relación beneficio/riesgo del medicamento. Se invita a los profesionales de la salud a notificar las sospechas de

reacciones adversas.

Posología y modo de administración:

Vía de administración: Inhalación oral

Dosis

Asma

Symbicort no está indicado para al manejo inicial del asma.

La dosis de los componentes de Symbicort debe individualizarse y ajustarse en función de la gravedad de la enfermedad. Esto debe tomarse en cuenta no solo al iniciar un tratamiento con productos combinados sino también al ajustar la dosis de mantenimiento. Si un paciente determinado requiere una combinación de dosis diferentes de aquellas disponibles en el inhalador combinado, deben prescribirse las dosis adecuadas de agonistas de los receptores adrenérgicos β_2 y/o de corticosteroides en inhaladores individuales.

Dosis recomendadas:

Adultos (con 18 años y más*)*: de 1 inhalación dos veces al día.

Algunos pacientes pueden necesitar hasta un máximo de 2 Inhalaciones dos veces al día.

Adolescentes (con 12 a 17 años): 1 inhalación dos veces al día.

El médico o profesional sanitario deberá evaluar periódicamente a los pacientes de tal forma que la dosis administrada sea siempre la óptima. La dosis debería ajustarse hasta la mínima necesaria para mantener un control efectivo de los síntomas. Cuando se mantenga el control de los síntomas a largo plazo con la dosis mínima recomendada, el paso siguiente sería probar con un corticoide inhalado solo.

En la práctica habitual, una vez que se hayan controlado los síntomas con el esquema de tratamiento de dos veces al día, el ajuste a la dosis mínima eficaz puede incluir la administración de Symbicort una vez al día, si el médico considera que se necesita un broncodilatador de acción prolongada para mantener el control.

Un aumento del uso del broncodilatador de acción rápida por separado significa que ha empeorado la enfermedad subyacente y que debe evaluarse nuevamente el tratamiento contra el asma.

Niños (de 6 años y más*):* Existe una potencia menor (80µg/4.5µg/dosis) para los niños de 6 a 11 años.

Niños menores de 6 años: Debido a que los datos disponibles son limitados, no se recomienda Symbicort en los niños menores de 6 años.

Symbicort debe usarse únicamente como tratamiento de mantenimiento.

Existen concentraciones menores para los esquemas de tratamiento de mantenimiento y de alivio con Symbicort (160µg/4.5µg/dosis y 80µg/4.5µg/dosis).

EPOC

Dosis recomendadas:

Adultos: 1 inhalación dos veces al día.

Información general

Grupos especiales de pacientes:

No se requieren ajustes especiales de dosificación para los pacientes de edad avanzada. No se dispone de información sobre el uso de Symbicort en pacientes con insuficiencia renal o hepática.

Dado que la budesonida y el formoterol se eliminan principalmente a través del metabolismo hepático, puede esperarse un aumento de la exposición en los pacientes con cirrosis hepática grave.

Vía de administración

Instrucciones para el uso correcto de Symbicort Turbuhaler:

El inhalador se activa por el flujo inspiratorio, es decir cuando el paciente inhala por la boquilla, el fármaco es transportado por el aire inspirado a las vías respiratorias.

Nota: Es importante señalar al paciente que:

Lea cuidadosamente las instrucciones de uso del prospecto que acompaña a cada inhalador Symbicort Turbuhaler.
Inspire fuerte y profundamente a través de la boquilla para asegurar que se libere una dosis óptima hacia los pulmones.
Nunca espire a través de la boquilla.
Vuelva a colocar la tapa del inhalador Symbicort Turbuhaler después de su uso.
Se enjuague la boca con agua después de inhalar la dosis de mantenimiento, para disminuir el riesgo de aftas orofaríngeas.

Es posible que el paciente no perciba el sabor ni sienta el medicamento al utilizar el inhalador Symbicort Turbuhaler, debido a la pequeña cantidad de medicamento administrada.

Interacción con otros productos medicinales y otras formas de interacción:

Interacciones farmacocinéticas

Es probable que los inhibidores potentes de la enzima CYP3A4 (p. ej., ketoconazol, itraconazol, voriconazol, posaconazol, claritromicina, telitromicina, nefazodona y los inhibidores de la proteasa del VIH) aumenten en forma importante los niveles plasmáticos de la budesonida y se debe evitar el uso concomitante. Si esto no es posible, el intervalo de tiempo entre la administración del inhibidor y la budesonida debe ser lo más prolongado posible (sección Advertencias y Precauciones).

El ketoconazol 200 mg una vez al día, un inhibidor potente de CYP3A4, aumentó los niveles plasmáticos de budesonida administrada concomitantemente (dosis única de 3 mg) unas seis veces en promedio. Cuando se administró el ketoconazol 12 horas después de la budesonida, la concentración aumentó en promedio únicamente tres veces, lo que demuestra que la separación de los tiempos de administración puede reducir el aumento de los niveles plasmáticos. Los datos limitados sobre esta interacción para la budesonida inhalada en dosis altas indican que puede ocurrir un aumento importante de los niveles plasmáticos (un promedio de cuatro veces) si se administra el itraconazol 200 mg una vez al día concomitantemente con la budesonida inhalada (una dosis única de 1000 µg).

Interacciones farmacodinámicas

Los bloqueadores β adrenérgicos pueden atenuar o inhibir el efecto del formoterol. Por lo tanto, Symbicort no debe administrarse junto con bloqueadores β adrenérgicos (incluidos los colirios), salvo que su uso esté justificado.

El tratamiento concomitante con quinidina, disopiramida, procainamida, fenotiazinas, antihistamínicos (terfenadina) y antidepresivos tricíclicos puede prolongar el intervalo QTc y elevar el riesgo de arritmias ventriculares.

Además, la L-dopa, la L-tiroxina, la oxitocina y el alcohol pueden alterar la tolerancia cardiaca a los simpaticomiméticos β_2.

El tratamiento concomitante con inhibidores de la monoaminooxidasa, incluidos los agentes que poseen propiedades similares, como la furazolidona y la procarbazina, puede producir reacciones hipertensivas.

Existe un mayor riesgo de arritmias en pacientes que reciben una anestesia concomitante con hidrocarburos halogenados.

El uso concomitante de otros medicamentos β adrenérgicos o anticolinérgicos podría producir un efecto broncodilatador potencialmente mayor.

La hipocalemia pueda aumentar la predisposición a las arritmias en los pacientes tratados con glucósidos digitálicos.

No se han observado otras interacciones de la budesonida y el formoterol con otros medicamentos utilizados para el tratamiento del asma.

Poblaciones pediátricas

Los estudios de interacción se han realizado solo en adultos.

Uso en Embarazo y lactancia:

Embarazo
No se dispone de información clínica sobre la exposición durante el embarazo a Symbicort o al tratamiento concomitante con formoterol y budesonida. Los datos de un estudio del desarrollo embrionario y fetal en la rata no mostraron evidencias de efectos adicionales de la combinación.

No hay datos adecuados del uso de formoterol en mujeres embarazadas. En los estudios en animales, el formoterol ha causado efectos adversos en los estudios de reproducción con niveles muy altos de exposición sistémica (véase la sección Preclínica y Seguridad).

Los datos de aproximadamente 2000 embarazos expuestos no indican un mayor riesgo teratogénico asociado al uso de la budesonida inhalada. En los estudios en animales, se ha demostrado que los glucocorticosteroides inducen malformaciones (véase la sección Preclínica y Seguridad). No es probable que esto sea relevante para los seres humanos, dadas las dosis recomendadas.

Los estudios en animales también han demostrado que el exceso de glucocorticosteroides durante el período prenatal se relaciona con un riesgo mayor de retraso del crecimiento intrauterino, la enfermedad cardiovascular en el adulto y alteraciones permanentes de la densidad de los receptores de los glucocorticoides, en la producción y comportamiento de los neurotransmisores, en exposiciones por debajo de la dosis teratogénica.

Durante el embarazo, Symbicort debe utilizarse únicamente cuando los beneficios superen los riesgos potenciales. Debe administrarse la dosis eficaz mínima de budesonida que mantenga un control adecuado del asma.

Lactancia
La budesonida se excreta en la leche materna. Sin embargo, a las dosis terapéuticas no se anticipa efecto alguno en el lactante. No se sabe si el formoterol pasa a la leche materna humana. En las ratas, se han detectado pequeñas cantidades de formoterol en la leche materna. La administración de Symbicort a las mujeres en período de lactancia sólo debe considerarse si el beneficio esperado para la madre es mayor que los posibles riesgos para el niño lactante.

Fertilidad
No hay datos disponibles sobre el efecto potencial de la budesonida sobre la fertilidad. Los estudios de reproducción en animales con el formoterol han demostrado una disminución leve de la fertilidad en ratas machos con una exposición sistémica elevada (véase la sección Preclínica y Seguridad).

Efectos sobre la conducción de vehículos/maquinarias:

Symbicort no afecta o tiene un efecto insignificante sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas.

Sobredosis:

Una sobredosis de formoterol probablemente provocaría efectos característicos de los agonistas de los receptores adrenérgicos β_2: temblor, cefalea y palpitaciones. En casos aislados, se han reportado síntomas de taquicardia, hiperglicemia, hipocalemia, prolongación del intervalo QTc, arritmia, náuseas y vómito. Puede estar indicado un tratamiento de apoyo y sintomático. La administración de una dosis de 90µg durante 3 horas a pacientes con obstrucción bronquial aguda no ocasionó problemas de seguridad.

No se prevé que una sobredosis aguda de budesonida represente un problema clínico, incluso con dosis excesivas de manera crónica. Cuando se utilizan dosis excesivas de manera crónica, pueden aparecer efectos sistémicos de los glucocorticosteroides, tales como hipercorticismo y supresión suprarrenal.

Si fuera necesario suspender el tratamiento con Symbicort debido a una sobredosis del formoterol del medicamento, debe considerarse la administración de un tratamiento adecuado con corticosteroides inhalados.

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

Mecanismos de acción y efectos farmacodinámicos

Symbicort contiene formoterol y budesonida, 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 β_2 que, al administrarse por inhalación, produce una relajación rápida y prolongada del musculo 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.

Eficacia clínica y seguridad

Asma
Los estudios clínicos realizados en adultos han demostrado que la adición del formoterol a la budesonida mejoró los síntomas del asma y la función pulmonar; y, redujo las exacerbaciones. En dos estudios de 12 semanas, el efecto de la budesonida/formoterol en la función pulmonar fue equivalente al de la combinación no fija de budesonida y formoterol y superior al de la budesonida sola. Todos los grupos de tratamiento utilizaron agonistas de los receptores adrenérgicos β_2 de acción corta según las necesidades. No se observaron signos de atenuación del efecto antiasmático con el tiempo.

Se han realizado dos estudios pediátricos de 12 semanas, en los cuales se trataron 265 niños con edades entre los 6 y 11 años de edad recibieron dosis de mantenimiento de budesonida/formoterol (2 inhalaciones de 80µg/4.5µg/dosis dos veces al día) y un agonista de los receptores adrenérgicos β_2 de acción corta, según sea necesario. En ambos estudios,

la función pulmonar mejoró y el tratamiento fue bien tolerado con respecto a la dosis correspondiente de budesonida sola.

EPOC
En dos estudios de 12 meses, se evaluó el efecto sobre la función pulmonar y la tasa de exacerbación (definida como cursos de esteroides orales y/o cursos de antibióticos y/o hospitalizaciones) en pacientes con EPOC moderado a grave. El criterio de inclusión para ambos estudios fue VEF_1 <50 % del valor normal esperado antes del uso del broncodilatador. En los ensayos, la VEF_1 promedio después del uso del broncodilatador al momento de la inclusión fue del 42 % del valor normal esperado.

El número promedio de exacerbaciones por año (según se definieron anteriormente) se redujo significativamente con budesonida/formoterol, en comparación con un tratamiento con formoterol solo o con placebo (tasa media de 1,4 en comparación con 1,8 a 1,9 en el grupo con placebo/formoterol). El número medio de días con corticosteroides orales/paciente durante los 12 meses se redujo levemente en el grupo con budesonida/formoterol (7-8 días/pacientes/año comparado con 11-12 y 9-12 días en los grupos con placebo y formoterol, respectivamente). Con respecto a los cambios en los parámetros de la función pulmonar, como el VEF_1, la combinación de budesonida/formoterol no fue superior al tratamiento con formoterol solo.

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 dentro de los 30 minutos posteriores a 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.

Se desconoce la farmacocinética de la budesonida y del formoterol en los pacientes con insuficiencia renal. La exposición a la budesonida y el formoterol podría aumentar en los pacientes con enfermedad hepática.

Linealidad/falta de linealidad

La exposición sistémica a la budesonida y el formoterol se correlaciona en forma lineal con la dosis liberada.

Datos preclínicos sobre seguridad

La toxicidad observada en los estudios con animales con la budesonida y el formoterol, administrados en combinación o separados, consistió en efectos relacionados a una actividad farmacológica exagerada.

Los estudios de reproducción animal han demostrado que los corticosteroides, tales como la budesonida, inducen malformaciones (paladar hendido, malformaciones esqueléticas). Sin embargo, los resultados de estos experimentos en animales no parecen ser relevantes para el ser humano en las dosis recomendadas. Los estudios sobre el formoterol en la reproducción animal han demostrado una ligera disminución de la fecundidad en ratas machos con exposiciones sistémicas altas, así como pérdidas de implantaciones y disminución del peso al nacer y de la supervivencia postnatal temprana con exposiciones sistémicas considerablemente mayores que las que se alcanzan durante la utilización clínica. Sin embargo, estos resultados experimentales en animales no parecen ser relevantes para el ser humano

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 en la

otra dirección (no importa en qué dirección primero). En una de las dos 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 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.

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 60 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: 30 de noviembre de 2024**.**