

RESUMEN DE LAS CARACTERÍSTICAS DEL PRODUCTO

Nombre del producto:	Symbicort Turbuhaler® 320/9 µg/dosis
Forma farmacéutica:	Polvo para inhalación oral
Fortaleza:	-
Presentación:	Estuche por un frasco inhalador con 60 ó 120 dosis.
Titular del Registro Sanitario, país:	AstraZeneca U.K. Limited, Reino Unido.
Fabricante, país:	AstraZeneca AB, Suecia.
Número de Registro Sanitario:	M-04-181-R03
Fecha de Inscripción:	1 de octubre de 2004

Composición:

Cada inhalación contiene:

Budesonida micronizada	320 µg
Fumarato de formoterol	9,0 µg
Glucosa anhidra	2,375 mg

Plazo de validez: 24 meses

Condiciones de almacenamiento: Almacenar por debajo de 30 °C.

Indicaciones terapéuticas:

Asma

Symbicort Turbuhaler está indicado en adultos y adolescentes con edades 12 años y más para el tratamiento regular del asma, cuando es apropiado utilizar una combinación (un corticosteroide y un agonista de los receptores adrenérgicos β2 de acción prolongada inhalados) en:

- Pacientes que no han logrado un control adecuado con corticosteroides inhalados y agonistas de los receptores adrenérgicos β2 de acción corta inhalados, "según sea necesario"
- Pacientes que han logrado un control adecuado con corticosteroides inhalados y agonistas de los receptores adrenérgicos β2 de acción prolongada.

Enfermedad pulmonar crónica obstructiva (EPOC)

El *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 (VEF1) <70% del valor normal esperado (después de usar el broncodilatador) con una historia de exacerbaciones, a pesar de un tratamiento regular con un broncodilatador.

Contraindicaciones:

Hipersensibilidad a las sustancias activas o al excipiente enumerado en la sección 6.1 (lactosa, que contiene cantidades pequeñas de proteínas de la leche).

Precauciones y advertencias especiales y precauciones de uso:

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

Si los pacientes consideran que el tratamiento es ineficaz o si exceden la dosis recomendada máxima de Symbicort, se debe buscar atención médica (véase la sección 4.2). El deterioro repentino y progresivo del control del asma o 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 advertir a los pacientes que deben tener siempre al alcance de la mano su inhalador de rescate, ya sea Symbicort (cuando los pacientes con asma utilizan Symbicort como tratamiento de mantenimiento y de alivio) o un broncodilatador de acción rápida separado (para todos los pacientes que utilizan Symbicort como tratamiento de mantenimiento solamente).

Debe recordarse a los pacientes que deben tomar sus dosis de mantenimiento de Symbicort, aunque no tengan síntomas. No se ha investigado el uso profiláctico de Symbicort, por ejemplo, antes de hacer ejercicio. Las inhalaciones de alivio de Symbicort deben administrarse en respuesta a los síntomas del asma pero no se destinan al uso profiláctico regular; por ejemplo, antes de hacer ejercicio. Para este tipo de uso, debe considerarse un broncodilatador de acción rápida separado.

Una vez que se logre el control de los síntomas del asma, puede considerarse una reducción gradual de la dosis de Symbicort. Es importante la valoración regular de los pacientes conforme se reduce su tratamiento. Se debe usar la dosis eficaz más baja de Symbicort (véase la sección 4.2).

El tratamiento con Symbicort no debe empezarse durante una exacerbación o si el paciente tiene un asma que empeora en forma significativa o presenta un deterioro agudo.

Durante el tratamiento con Symbicort, pueden ocurrir eventos adversos serios o exacerbaciones relacionados con el asma. Se le debe solicitar al paciente que siga con el tratamiento pero que busque ayuda médica si los síntomas del asma siguen 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 VEF1 prebroncodilatador >50% del valor normal esperado y con un VEF1 postbroncodilatador <70% del valor normal esperado (véase sección 5.1).

Al igual que con otros tratamientos inhalados, puede presentarse un broncoespasmo paradójico, con un aumento inmediato del jadeo y falta de aliento después de la administración. Si el paciente presenta broncoespasmo paradójico, debe suspenderse inmediatamente la administración de Symbicort y el paciente debe valorarse, prescribiendo un tratamiento diferente si fuera necesario. El broncoespasmo paradójico responde a un broncodilatador inhalado de acción rápida y debe tratarse de forma inmediata (véase sección 4.8).

Pueden ocurrir efectos sistémicos con cualquier corticosteroide inhalado, en particular cuando se prescriben dosis altas durante periodos 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 gama de efectos psicológicos o conductuales tales como hiperactividad psicomotora, trastornos del sueño, ansiedad, depresión o agresión (particularmente en los niños) (véase sección 4.8).

Deben considerarse los efectos potenciales sobre la densidad ósea, particularmente en los pacientes con dosis altas por periodos 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 400 µg (dosis medida) o en adultos con dosis diarias de 800 µg (dosis medida) no han demostrado efectos significativos sobre la densidad mineral ósea. No hay información disponible con relación al efecto de Symbicort en dosis más altas.

Si hubiera alguna razón para suponer que hay una alteración de la función suprarrenal debido al tratamiento anterior con esteroides sistémicos, se debe tener cuidado al pasar a los pacientes al tratamiento con Symbicort.

Los beneficios del tratamiento con budesonida inhalada normalmente minimizará la necesidad de esteroides orales, pero en los pacientes que cambian de esteroides orales podría persistir el riesgo de una alteración de las reservas suprarrenales durante un tiempo considerable. La recuperación puede tomar una cantidad considerable de tiempo después de cesar el tratamiento con los esteroides orales y, por lo tanto, los pacientes dependientes del tratamiento con esteroides orales transferidos a 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 en forma regular.

El tratamiento prolongado con dosis altas de corticosteroides inhalados, sobre todo 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 durante 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 anorexia, dolor abdominal, pérdida de peso, fatiga, cefalea, náuseas, vómito, un nivel de consciencia reducido, convulsiones, hipotensión e hipoglicemia.

No debe terminarse abruptamente el tratamiento con esteroides sistémicos suplementarios o budesonida inhalada. Durante la transferencia del tratamiento oral a Symbicort, en general habrá una menor acción esteroidea sistémica, que puede causar el surgimiento de síntomas alérgicos o artríticos, tales como rinitis, eczema y dolores musculares y articulares. Debe iniciarse un tratamiento específico para esas condiciones. Se debe sospechar un efecto general de insuficiencia glucocorticosteroide si, en casos muy infrecuentes, 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 4.8), debe indicarse al paciente que se enjuague la boca con agua después de inhalar la dosis de mantenimiento. Si aparecen aftas orofaríngeas, el paciente también debe enjuagarse la boca con agua después de las inhalaciones administradas según sea necesario.

Debe evitarse el tratamiento concomitante con el itraconazol, el ritonavir u otros inhibidores potentes de la enzima CYP3A4 (véase la sección 4.5). Si esto no es posible, el intervalo entre la administración de los productos que provocan interacciones medicamentosas debe ser lo más largo posible. En los pacientes que reciban inhibidores potentes de CYP3A4, no se recomienda el tratamiento de mantenimiento y de alivio con Symbicort.

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

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

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

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 fin de reducir la dosis del corticosteroide 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 supresión del crecimiento. Además, debe considerarse referir al paciente a un especialista respiratorio pediátrico.

Los datos limitados de los estudios a largo plazo sugieren que la mayoría de los niños y adolescentes tratados con budesonida inhalada en última instancia lograrán su estatura adulta meta. 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 presentarse el mismo patrón de efectos indeseables reportado para cada una de estas sustancias. No se ha observado un aumento de la incidencia de reacciones adversas después de la administración concomitante de los dos compuestos. Las reacciones adversas más comunes al medicamento consisten en los efectos secundarios farmacológicamente previsibles 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 cuantos días de tratamiento.

A continuación se anotan las reacciones adversas que se han asociado con la budesonida o el formoterol, clasificadas por clases de sistemas de órganos (SOC, por sus siglas en inglés) y por frecuencia. Las categorías de frecuencia se definen de la siguiente manera: muy frecuentes ($\geq 1/10$), frecuentes ($\geq 1/100$ a $< 1/10$), poco frecuentes ($\geq 1/1000$ a $< 1/100$), raras ($\geq 1/10\ 000$ a $< 1/1\ 000$) y muy raras ($< 1/10\ 000$).

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 inmediatas y retardadas, p. ej., exantema, urticaria,

Trastornos endocrinos	Muy raras	prurito, dermatitis, angioedema y reacción anafiláctica. Síndrome de Cushing, supresión suprarrenal, retardo del crecimiento, disminución de la densidad mineral ósea.
SOC	Frecuencia	Reacción medicamentosa adversa
Trastornos del metabolismo y la nutrición	raras	Hipocalcemia.
Muy raras		Hiperglicemia.
Trastornos psiquiátricos	Poco frecuentes	Agresión, hiperactividad psicomotora, ansiedad, trastornos del sueño.
Muy raras		Depresión, trastornos del comportamiento (sobre todo en los niños)
Trastornos del sistema nervioso	Frecuentes	Cefalea, temblor.
Poco frecuentes		Mareos.
Muy raras		Trastornos del gusto.
Trastornos oculares	Muy raras	Cataratas y glaucoma.
Trastornos cardiacos	Frecuentes	Palpitaciones.
Poco frecuentes		Taquicardia.
raras		Arritmias cardiacas, p. ej., fibrilación auricular, taquicardia supraventricular, extrasístoles.
Muy raras		Angina de pecho, prolongación del intervalo 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	Moretes.
Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conectivo	Poco frecuentes	Calambres musculares.

La infección por *Candida* en la orofaringe 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 discontinuar el corticosteroide inhalado. Si se presentan aftas por candidiasis orofaríngea, es necesario que los pacientes se enjuaguen la boca con agua también después de las inhalaciones administradas según sea necesario.

Al igual que con otros tratamientos inhalados, en casos muy infrecuentes puede presentarse el broncoespasmo paradójico, que afecta a menos de una de cada 10 000 personas, con un

aumento inmediato de sibilancias y falta de aliento después de la dosificación. El broncoespasmo paradójico responde a un broncodilatador inhalado de acción rápida y se debe tratar inmediatamente. Se debe discontinuar Symbicort inmediatamente y el paciente debe valorarse y, si fuera necesario, instituir un nuevo tratamiento (véase la sección 4.4).

Pueden presentarse los efectos sistémicos característicos de los corticosteroides inhalados, sobre todo con la administración de dosis altas durante periodos 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, las cataratas y glaucoma. También puede presentarse una mayor susceptibilidad a las infecciones y una alteración de la capacidad de ajustarse 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 provocar un aumento de las concentraciones sanguíneas de insulina, los ácidos grasos libres, el glicerol y los cuerpos cetónicos.

Poblaciones pediátricas

Se recomienda dar un seguimiento regular a la estatura de los niños que reciben un tratamiento prolongado con corticosteroides inhalados (véase la sección 4.4).

Posología y método de administración:

Vía de administración: Inhalación oral.

Posología

Asma

Symbicort no está indicado para el manejo inicial del asma. La dosis de los componentes de Symbicort debe individualizarse y ajustarse en función de la severidad de la enfermedad. Esto debe tomarse en cuenta no sólo al iniciar un tratamiento con productos combinados sino también al ajustar la dosis de mantenimiento. Si un paciente determinado requiere una combinación de dosis diferente de aquella disponible en el inhalador combinado, deben prescribirse las dosis adecuadas de agonistas de los receptores adrenérgicos β_2 y/o de corticosteroides en inhaladores individuales.

La dosis debe titularse al nivel mínimo que permita mantener un control eficaz de los síntomas. El médico o profesional de atención de la salud debe evaluar regularmente al paciente para mantener una dosis óptima de Symbicort. Una vez que se haya logrado mantener un buen control de los síntomas a largo plazo con la dosis recomendada más baja, la siguiente etapa puede consistir en intentar una monoterapia con solo un corticosteroide inhalado.

Existen dos posibilidades para el abordaje terapéutico con Symbicort:

A. Tratamiento de mantenimiento con Symbicort: Symbicort se administra como terapia de mantenimiento regular y se utiliza un broncodilatador de acción rápida separado como medicamento de rescate.

B. Tratamiento de mantenimiento y de alivio con Symbicort: Symbicort se administra como tratamiento de mantenimiento regular y cuando se necesite para aliviar los síntomas.

A. Tratamiento de mantenimiento con Symbicort

Se debe advertir a los pacientes que deben tener su broncodilatador de acción rápida separado como rescate al alcance de la mano en todo momento.

Dosis recomendadas:

Adultos (de 18 y más años): de 1 a 2 inhalaciones dos veces al día. Algunos pacientes pueden necesitar hasta un máximo de 4 inhalaciones dos veces al día.

Adolescentes (de 12 a 17 años): 1 a 2 inhalaciones dos veces al día.

En la práctica usual, una vez que se hayan controlado los síntomas con el esquema de administración de dos veces al día, titulado a la dosis mínima eficaz, puede considerarse la administración de Symbicort una vez al día, si el médico considera que se necesita un

broncodilatador de acción prolongada en combinación con un corticosteroide inhalado para mantener el control.

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

Niños (de 6 y más años): Existe una potencia menor (80 µg / 4.5 µg / inhalación) 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.

B. Tratamiento de mantenimiento y de alivio con Symbicort

Los pacientes reciben una dosis diaria de mantenimiento de Symbicort y además usan Symbicort cuando lo necesitan para aliviar los síntomas. Se debe advertir a los pacientes que siempre deben tener Symbicort a la mano como medicamento de rescate.

Este tratamiento de mantenimiento y de alivio con Symbicort debe considerarse especialmente en los pacientes con:

- un control inadecuado del asma y con una necesidad de dosis frecuentes del medicamento de rescate.
- Exacerbaciones del asma en el pasado que requirieron la intervención médica.

Es preciso vigilar de cerca los efectos adversos relacionados con la dosis en los pacientes que reciben frecuentemente numerosas inhalaciones de Symbicort según las necesidades.

Dosis recomendadas:

Adultos y adolescentes (12 años y más): La dosis de mantenimiento recomendada es de 2 inhalaciones al día administradas en forma de una inhalación por la mañana y una por la noche o 2 inhalaciones ya sea por la mañana o por la noche. Para algunos pacientes, podría ser apropiado administrar una dosis de mantenimiento de 2 inhalaciones dos veces al día. Los pacientes deben recibir una inhalación adicional según sea necesario para aliviar los síntomas. Si estos persisten después de unos cuantos minutos, debe administrarse otra inhalación, pero sin sobrepasar 6 inhalaciones en una misma ocasión.

Normalmente no se necesita una dosis diaria total de más de 8 inhalaciones; no obstante, puede emplearse una dosis diaria total de hasta 12 inhalaciones durante un periodo limitado. Debe recomendarse estrictamente a los pacientes que reciben más de 8 inhalaciones al día que acudan al médico. Es necesario reevaluar su condición y su tratamiento de mantenimiento.

Niños menores de 12 años: No se recomienda el tratamiento de mantenimiento y de rescate con Symbicort para los niños.

EPOC

Dosis recomendadas:

Adultos: 2 inhalaciones 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 preverse un aumento de la exposición en los pacientes con cirrosis hepática grave.

Método de administración

Instrucciones para el uso correcto de Symbicort Turbuhaler:

El flujo inspiratorio es lo que impulsa el inhalador, es decir que cuando el paciente inhala por la boquilla, la sustancia sigue al aire inspirado hacia 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.
- Enjuáguese la boca con agua tras haber inhalado la dosis de mantenimiento, para disminuir el riesgo de aparición de aftas orofaríngeas. Si esto ocurre, debe enjugarse la boca con agua después de las inhalaciones administradas según sea necesario.

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 dispensada.

Interacción con otros productos medicinales y otras formas de interacción:

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 4.4). En aquellos pacientes que usan inhibidores potentes de CYP3A4, no se recomienda la terapia de mantenimiento y de alivio con Symbicort.

El ketoconazol 200 mg una vez al día, un inhibidor potente de CYP3A4, aumentó los niveles plasmáticos de budesonida administrada concomitantemente por vía oral (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 α adrenérgicos pueden atenuar o inhibir el efecto del formoterol. Por lo tanto, Symbicort no debe administrarse junto con bloqueadores α adrenérgicos (incluidos los colirios), a menos que sea indispensable.

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 las bebidas alcohólicas pueden reducir la tolerancia cardiaca a los simpaticomiméticos β_2 .

El tratamiento concomitante con inhibidores de la monoaminoxidasa, incluidos los agentes que poseen propiedades similares como la furazolidona y la procarbazona, puede precipitar reacciones hipertensivas.

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

El uso concomitante de otros medicamentos α adrenérgicos o anticolinérgicos podría producir un efecto broncodilatador aditivo.

La hipocaliemia puede aumentar la predisposición a las arritmias en los pacientes tratados con glucósidos digitálicos.

El tratamiento con beta2-agonistas puede producir hipocaliemia, la cual puede ser potenciada por el tratamiento concomitante con derivados de xantina, corticosteroides y diuréticos.

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 ratas 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 5.3).

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 5.3). Es improbable que esto tenga alguna relevancia para los seres humanos, dadas las dosis recomendadas.

Los estudios en animales también han indicado que el exceso de glucocorticoides durante el periodo prenatal aumenta el riesgo de retardo del crecimiento intrauterino, enfermedad cardiovascular en edades adultas y alteraciones permanentes de la densidad de los receptores de los glucocorticoides, así como el recambio y comportamiento de los neurotransmisores con exposiciones inferiores a las dosis teratogénicas.

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 en las mujeres que están lactando solo debe considerarse si el beneficio esperado para la madre es mayor que los posibles riesgos para el niño lactante.

Fecundidad No hay datos disponibles sobre el efecto potencial de la budesonida en la fecundidad. Los estudios de reproducción en animales con el formoterol han demostrado una fecundidad algo menor en las ratas machos con una exposición sistémica elevada (véase la sección 5.3).

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 provocará los efectos característicos de los agonistas de los receptores adrenérgicos β_2 : temblor, cefalea y palpitations. En casos aislados, se ha reportado taquicardia, hiperglicemia, hipocalemia, prolongación del intervalo QTc, arritmia, náuseas y vómito. Puede estar indicado un tratamiento de apoyo y sintomático. La administración durante tres horas de una dosis de 90 μg a pacientes con obstrucción bronquial aguda no planteó problemas de seguridad.

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

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

Propiedades farmacodinámicas:

Grupo farmacoterapéutico: Medicamentos para enfermedades obstructivas de las vías respiratorias: Adrenérgicos, inhalantes.

Código ATC: R03AK07

Mecanismos de acción y efectos farmacodinámicos

Symbicort contiene formoterol y budesonida, los cuales tienen distintos mecanismos de acción y ejercen efectos aditivos en términos de la reducción de las exacerbaciones del

asma. Las propiedades específicas de la budesonida y del formoterol permiten utilizar la combinación tanto para el tratamiento de mantenimiento y de alivio del asma como para el tratamiento de mantenimiento solamente.

Budesonida La budesonida es un glucocorticosteroide que, al administrarse por inhalación, ejerce efectos antiinflamatorios 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 severos que los corticosteroides sistémicos. Se desconoce cuál es el mecanismo exacto responsable del efecto antiinflamatorio de los glucocorticosteroides.

Formoterol El formoterol es un agonista selectivo de los adrenoceptores β_2 que, al administrarse por inhalación, produce una relajación rápida y prolongada del músculo liso bronquial de los pacientes con obstrucción reversible de las vías respiratorias. El efecto broncodilatador depende de la dosis, tarda de 1 a 3 minutos en manifestarse y tiene una duración de 12 horas después de la administración de una dosis única.

Eficacia clínica y seguridad

Asma

Eficacia clínica del tratamiento de mantenimiento con budesonida/formoterol

Los estudios clínicos realizados en adultos han demostrado que la adición del formoterol a la budesonida mejoró los síntomas asmáticos 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 libre de budesonida y formoterol y fue 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 llevaron a cabo dos estudios pediátricos de 12 semanas, en los cuales 265 niños con edades entre los 6 y 11 años recibieron dosis de mantenimiento de budesonida/formoterol (2 inhalaciones de 80 μg /4,5 μg por inhalación dos veces al día) y un agonista de los adrenoceptores β_2 de acción corta, según fuera necesario. En ambos estudios, mejoró la función pulmonar y el tratamiento fue bien tolerado con respecto a la dosis correspondiente de solo budesonida.

Eficacia clínica del tratamiento de mantenimiento y de alivio con budesonida/formoterol Un total de 12 076 pacientes asmáticos participaron en 5 estudios con un diseño doble ciego para estudiar la eficacia y seguridad (4447 fueron asignados al azar al grupo del tratamiento de mantenimiento y de alivio con budesonida/formoterol) durante un periodo de 6 o 12 meses. Los pacientes debían estar sintomáticos a pesar del uso de glucocorticosteroides inhalados.

El tratamiento de mantenimiento y de alivio con budesonida/formoterol produjo reducciones estadísticamente significativas y de importancia clínica de las exacerbaciones graves en todas las comparaciones en los cinco estudios. Una de ellas fue la comparación con el tratamiento con una dosis de mantenimiento más alta de budesonida / formoterol y terbutalina como medicamento de rescate (el estudio 735) y la misma dosis de mantenimiento de budesonida / formoterol con formoterol o terbutalina como medicamento de alivio (estudio 734) (Cuadro 2). En el estudio 735, la función pulmonar, el control de los síntomas y el uso del medicamento de alivio fueron similares en todos los grupos de tratamiento. En el estudio 734, los síntomas y el uso del medicamento de rescate disminuyeron y la función pulmonar mejoró con respecto a los dos tratamientos de comparación. En los cinco estudios combinados, los pacientes que recibieron el tratamiento de mantenimiento y de alivio con budesonida / formoterol no utilizaron inhalaciones del medicamento de alivio en un 57 % de los días de tratamiento como promedio. No se observaron signos de desarrollo de tolerancia con el tiempo.

Cuadro 2. Visión general de las exacerbaciones graves en los estudios clínicos

No. del estudio	Grupos de tratamiento	n	Eventos/años paciente	Exacerbaciones graves a
Estudio 735 6 meses	Budesonida/for	1103	125	0.23b
	moterol 160/4.5	1099	173	0.32
	µg bd + según sea necesario.	1119	208	0.38
Estudio 734 12 meses	Budesonida/for	1107	194	0.19b
	moterol 160/4.5	1137	296	0.29
	µg bd + según sea necesario.	1138	377	0.37
	Budesonida/for			
	moterol 160/4.5			
	µg bd + formoterol 4.5			
	µg según sea necesario.			
	Budesonida/for			
	moterol 160/4.5			
	µg bd + terbutalina 0.4			
	mg según sea necesario.			

a Hospitalización/tratamiento en la sala de urgencias o tratamiento con esteroides orales

b La reducción de la tasa de exacerbaciones es estadísticamente significativa (valor de $P < 0.01$) para ambas comparaciones

En 6 estudios doble ciego se demostró una eficacia y seguridad comparable entre adultos y adolescentes, comprendiendo los 5 estudios mencionados anteriormente y un estudio adicional en el que se usó una dosis de mantenimiento alta de 160/4,5 microgramos, dos inhalaciones dos veces al día. Estas evaluaciones se basaron en un total de 14385 pacientes con asma de los cuales 1847 eran adolescentes. El número de pacientes adolescentes que usaron más de 8 inhalaciones al menos un día como parte de la terapia

de mantenimiento y a demanda con budesonida/formoterol fue limitado, y este uso fue infrecuente.

En otros dos estudios con pacientes que buscaron la atención médica debido a síntomas agudos del asma, la combinación de budesonida/formoterol brindó un alivio rápido y eficaz de la broncoconstricción, en forma semejante al salbutamol y formoterol.

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 moderada a grave. El criterio de inclusión para ambos estudios fue una VEF1 <50 % del valor normal esperado antes del uso del broncodilatador. En los ensayos, la VEF1 mediana en el momento de la inclusión fue del 42 % del valor normal esperado después del uso del broncodilatador.

El número medio 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 en comparación 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 VEF1, la combinación de budesonida/formoterol no fue superior al tratamiento con solo formoterol.

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 afecta 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 antes de 30 minutos después de la inhalación. En los estudios, la cantidad media de budesonida depositada en los pulmones después de la inhalación con el inhalador de polvo varió entre el 32 % y el 44 % de la dosis administrada. La biodisponibilidad sistémica es de alrededor del 49 % de la dosis administrada. En los niños de 6 a 16 años de edad, la cantidad depositada en los pulmones fue similar a lo observado en los adultos que recibieron la misma dosis. No se determinaron las concentraciones plasmáticas resultantes.

El formoterol inhalado se absorbe rápidamente y la concentración plasmática máxima se alcanza en los 10 minutos siguientes a 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 administrada. La biodisponibilidad sistémica es de alrededor del 61% de la dosis administrada.

Distribución y biotransformación

La unión a las proteínas plasmáticas representa aproximadamente un 50 % en el caso del formoterol y un 90 % para la budesonida. El volumen de distribución es de alrededor de 4 litros/kg para el formoterol, y de 3 litros/kg para la budesonida. El formoterol es inactivado 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 administrada se excreta por la orina sin metabolizarse. El formoterol presenta un aclaramiento sistémico elevado (aproximadamente 1,4 litros/min) y su vida media de eliminación terminal es de 17 horas en promedio.

La budesonida se elimina por el metabolismo, siendo catalizada principalmente por la enzima

CYP3A4. Los metabolitos de la budesonida se eliminan en la orina en forma intacta o conjugada. Se han detectado cantidades insignificantes de budesonida intacta en la orina. La budesonida muestra un aclaramiento sistémico elevado (aproximadamente 1,2 litros/min) y su vida media de eliminación plasmática después de la administración intravenosa es de 4 horas en promedio.

Se desconoce cómo es 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 insuficiencia hepática.

Linealidad/falta de linealidad

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

Información preclínica sobre la seguridad:

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

Los estudios sobre la reproducción animal han demostrado que los corticosteroides, tales como la budesonida, provocan malformaciones (paladar hendido, malformaciones esqueléticas). Sin embargo, los resultados de estos experimentos en animales no parecen ser relevantes para el ser humano al utilizar las dosis recomendadas. Los estudios de reproducción animal con el formoterol 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 posnatal inicial 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 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.

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 ó 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.

¿Cómo desechar el inhalador?

Asegúrese de desechar el inhalador Turbuhaler usado de manera responsable / siguiendo el procedimiento recomendado, ya que quedará un poco de medicamento en el interior. Pregunte a su farmacéutico cómo hacerlo.

Fecha de aprobación/ revisión del texto: 30 de junio de 2017.

