

RESUMEN DE LAS CARACTERÍSTICAS DEL PRODUCTO

Nombre del producto: SYMBICORT TURBUHALER® 80 µg / 4.5 µg / dosis

Forma farmacéutica: Polvo para inhalación oral

Fortaleza:

Presentación: Estuche por un frasco inhalador de PP/PC/HDPE/LDPE/LLDPE/PBT con 60 ó 120 dosis.

Titular del Registro Sanitario, país: ASTRAZENECA U.K. LIMITED, Luton, Reino Unido de Gran Bretaña e Irlanda del Norte.

Fabricante, país: ASTRAZENECA AB, Sodertalje, Suecia.

Número de Registro Sanitario: M-04-003-R03

Fecha de Inscripción: 6 de enero de 2004

Composición:

Cada inhalación contiene:

Budesonida micronizada	80 µg
Fumarato de formoterol dihidratado	4,5 µg
Lactosa monohidratada	810 µg

Plazo de validez: 24 meses

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

Indicaciones terapéuticas:

Symbicort Turbuhaler está indicado en adultos, adolescentes y niños de 6 o más años de edad.

Symbicort está indicado para el tratamiento regular del asma, cuando es apropiado utilizar una combinación (un corticosteroide y un agonista del receptor adrenérgico β₂, de acción prolongada inhalada) en: pacientes que no han logrado un control adecuado con corticosteroides inhalados y agonistas de los receptores adrenérgicos β₂ de acción corta inhalados, "según las necesidades" o pacientes que han logrado un control adecuado con corticosteroides y agonistas de los receptores adrenérgicos β₂ de acción prolongada inhalados.

Nota: Symbicort (80µg/4.5µg/dosis) no es adecuado para pacientes con asma grave.

Contraindicaciones:

Hipersensibilidad a los principio (s) activos(s) o a cualquiera de los excipientes, (lactosa, que tiene cantidades pequeñas de proteínas de leche).

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 excede la dosis máxima recomendada de Symbicort, debe buscar atención médica. El deterioro repentino y progresivo del control del asma puede atentar contra la vida, por lo que el paciente debe someterse urgentemente a una evaluación médica. En este caso debe considerarse 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, ya sea Symbicort (cuando utilizan Symbicort como tratamiento de mantenimiento y de alivio) o un broncodilatador de acción rápida separado (cuando utilizan Symbicort como tratamiento de mantenimiento solamente).

Se debe recordar a los pacientes que deben tomar sus dosis de mantenimiento de Symbicort aunque no presente 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 pero no se destinan al uso profiláctico regular; por ejemplo, antes de hacer ejercicio. Para ello debe considerarse el uso de un broncodilatador de acción rápida separado.

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 mientras se reduce su tratamiento. Se debe administrar la dosis eficaz más baja de Symbicort.

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

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

Al igual que con otros tratamientos inhalados, puede presentarse un broncoespasmo paradójico, con un aumento inmediato de sibilancias y dificultad para respirar después de su administración. Si el paciente experimenta el broncoespasmo paradójico, debe suspenderse la administración de Symbicort inmediatamente 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 inmediatamente.

Pueden ocurrir efectos sistémicos con cualquier corticosteroide inhalado, en particular cuando se prescriben dosis altas durante períodos prolongados. Estos efectos son mucho menos probables que ocurran con el tratamiento inhalado que con los corticosteroides orales. Los efectos sistémicos pueden incluir el síndrome de Cushing, características Cushingoides, la supresión suprarrenal, retraso del crecimiento en los niños y adolescentes, disminución de la densidad mineral ósea, catarata y glaucoma y menos frecuente, una serie de efectos psicológicos o del comportamiento que incluyen la hiperactividad psicomotora, trastornos del sueño, ansiedad, depresión o agresión (particularmente en los niños).

Los estudios a largo plazo con dosis diarias medias de budesonida inhalada de 400µg (dosis medida) en niños o con dosis diarias de 800µg (dosis medida) en adultos no han revelado efectos significativos en la densidad mineral ósea. Se carece de información sobre el efecto de dosis mayores de Symbicort.

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 inhalado con la budesonida normalmente minimizará 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 tras la suspensión del tratamiento con 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 regularmente.

El tratamiento prolongado con dosis altas de corticosteroides inhalados, particularmente las dosis mayores que las recomendadas, también puede resultar en una supresión suprarrenal clínicamente significativa. Debe considerarse la posibilidad de brindar una protección adicional con corticosteroides sistémicos durante los periodos de estrés como 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, cansancio, 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 Turbuhaler, se experimentará una acción esteroidea sistémica generalmente de menor efecto, que puede causar la aparición de síntomas alérgicos o artríticos como rinitis, eczema y dolor muscular y de la articulación. 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, 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. 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. En los pacientes que reciban inhibidores potentes de la 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 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 evaluarse nuevamente la necesidad de administrar corticosteroides inhalados, así como la dosis de los mismos.

El tratamiento con altas dosis de agonistas de los receptores adrenérgicos β_2 puede provocar una hipocalcemia que puede ser grave. El tratamiento concomitante de agonistas de los receptores adrenérgicos β_2 con medicamentos que pueden inducir hipocalcemia o potenciar un efecto hipocalémico, como por ejemplo derivados xantínicos, 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 con el uso variable de broncodilatadores de rescate, así como en el asma aguda severa ya que el riesgo puede aumentar debido a la hipoxia y en otras condiciones que pueden

incrementar la probabilidad de efectos adversos relacionados con la hipocalcemia. En tales circunstancias se recomienda monitorear las concentraciones séricas de potasio.

Al igual que todos los agonistas de los receptores adrenérgicos β_2 , se recomienda efectuar controles adicionales de la glucosa sanguínea en los pacientes diabéticos.

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

Poblaciones pediátricas

Se recomienda medir regularmente la estatura de los niños que reciben un tratamiento prolongado con corticosteroides inhalados. Si se observa un retraso en el crecimiento, debe evaluarse nuevamente el tratamiento con el objetivo de reducir la dosis del corticosteroide inhalado a la dosis mínima en la que se pueda mantener un control eficaz del asma, si fuera posible. Los beneficios del tratamiento con corticosteroides deben sopesarse cuidadosamente con respecto a los posibles riesgos de supresión del crecimiento. Además, debe considerarse la posibilidad de dirigir al paciente a un neumólogo pediatra.

La información limitada proveniente de estudios a largo plazo sugiere que la mayoría de los niños y adolescentes tratados con la budesonida inhalada alcanzan finalmente la estatura prevista a la edad adulta. Sin embargo, se ha observado una disminución inicial pequeña pero transitoria del crecimiento (de aproximadamente 1 cm). Por lo general, esto ocurre durante el primer año de tratamiento.

Efectos indeseables:

Puesto que Symbicort contiene tanto budesonida como formoterol, puede presentar el mismo perfil de reacciones adversas reportado para cada uno 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 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 normalmente desaparecen después de pocos 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 ($\geq 1/10$), frecuentes ($\geq 1/100$ a $< 1/10$), poco frecuentes ($\geq 1/1000$ a $< 1/100$), raras ($\geq 1/10\ 000$ a $< 1/1000$), muy raras ($< 1/10\ 000$).

Cuadro 1

<u>Sistema de clasificación por órganos y sistemas</u>	<u>Frecuencia</u>	<u>Reacción adversa al fármaco</u>
Infecciones e infestaciones	Frecuentes	Candidiasis orofaríngea
Trastornos del sistema inmune	Raras	Reacciones de hipersensibilidad inmediatas y demoradas, por ejemplo, exantema, urticaria, prurito, dermatitis, angioedema y reacción anafiláctica
Trastornos endocrinos	Muy raras	Síndrome de Cushing, supresión suprarrenal, retardo en el crecimiento, disminución de la densidad mineral ósea
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 niños)
Trastornos del sistema nervioso	Frecuentes	Cefalea, temor
	Poco frecuentes	Mareos

La infección por Candida en la orofaringe se debe al depósito del medicamento. Instruir al paciente que se enjuague la boca con agua después de cada dosis, minimizará el riesgo. Por lo general, la infección orofaríngea por Candida responde al tratamiento tópico antimicótico sin necesidad de discontinuar el corticosteroide 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 inhalatorios, en casos muy raros puede presentarse el broncoespasmo paradójico, que afecta al menos a una de cada 10 000 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 discontinuar Symbicort inmediatamente y el paciente debe ser evaluado y, si fuera necesario, indicar un nuevo tratamiento.

Pueden presentarse efectos sistémicos de los corticosteroides inhalados, particularmente con la administración de dosis altas durante periodos prolongados. La presentación de estos efectos es mucho menos probable que ocurra con los corticosteroides orales. Los efectos sistémicos posibles incluyen el Síndrome de Cushing y las 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 se relacionan los efectos con la dosis, 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 insulina, ácidos grasos libres, glicerol y cuerpos cetónicos.

Poblaciones pediátricas

Se recomienda el monitoreo regular de la estatura de los niños que reciben un tratamiento prolongado con corticosteroides inhalados.

Reporte de las reacciones adversas sospechosas

Es importante el reporte de reacciones adversas sospechosas después de la autorización del medicamento. Permite el monitoreo continuo del equilibrio beneficio/riesgo del medicamento. Se les solicita a los profesionales de la salud reportar cualquiera reacción adversa sospechosa.

Posología y modo de administración:

Posología

Symbicort no está indicado para el manejo inicial del asma.

La dosis de cada uno de los componentes de Symbicort debe individualizarse y ajustarse en función de la gravedad de la enfermedad. Esto debe considerarse no sólo al iniciar un tratamiento combinado sino también al ajustar la dosis de mantenimiento. Si un paciente determinado requiere una combinación de dosis que no existe en forma de un inhalador combinado, deben prescribirse dosis adecuadas de agonistas de los receptores adrenérgicos β_2 , y/o de corticosteroides en inhaladores individuales.

La dosis debe ajustarse 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 con la mínima dosis recomendada, la siguiente etapa puede consistir en ensayar con una monoterapia con solo un corticosteroide inhalado.

Existen dos posibilidades de abordaje del tratamiento con Symbicort:

A. Tratamiento de mantenimiento con Symbicort: Symbicort se administra como tratamiento 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 al alcance para su uso como rescate en todo momento.

Dosis recomendadas:

Adultos (mayores de 18 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.

Niños (6 o más años): 2 inhalaciones dos veces al día.

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 en combinación con un corticosteroide inhalado para mantener el control.

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

Niños menores de 6 años: Debido a que solo hay datos limitados disponibles, 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 de mantenimiento diaria de Symbicort, y administran Symbicort cuando lo necesiten para aliviar los síntomas. Se debe advertir a los pacientes que siempre deben tener disponible Symbicort como medicamento de rescate.

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

- no han conseguido un control adecuado del asma y necesitan dosis frecuentes del medicamento de rescate
- han presentado en el pasado exacerbaciones asmáticas que han requerido una intervención médica.

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

Dosis recomendadas:

Adultos y adolescentes (mayores de 12 años): La dosis de mantenimiento recomendada es de 2 inhalaciones al día administradas en una inhalación por la mañana y una por la noche, o de 2 inhalaciones por la mañana o la noche. Los pacientes deben recibir una inhalación adicional según las necesidades para aliviar los síntomas. Si éstos persisten después de unos cuantos minutos, debe administrarse una inhalación adicional, pero sin sobrepasar 6 inhalaciones en una misma ocasión.

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

Niños y adolescentes menores de 12 años: No se recomienda el tratamiento de mantenimiento y de alivio con Symbicort en niños.

Información general

Grupos especiales de pacientes:

No se requieren ajustes especiales de dosis en 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 por metabolismo

hepático, puede preverse un aumento de la exposición de ambos en los pacientes con cirrosis hepática severa.

Método de administración

Instrucciones para el uso correcto del Symbicort Turbuhaler:

El inhalador se activa por el flujo inspiratorio, que quiere decir que 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 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 por la boquilla.

Vuelva a colocar la tapa del inhalador Symbicort Turbuhaler después de su uso. Enjuague la boca con agua después de inhalar la dosis de mantenimiento para disminuir el riesgo de aftas orofaríngeas. Si aparecen aftas orofaríngeas, los pacientes también deben enjuagarse 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 administrada.

Interacción con otros productos medicinales y otras formas de interacción:

Interacciones farmacocinéticas

Es probable que los inhibidores potentes del citocromo CYP3A4 (por ejemplo, el ketoconazol, el itraconazol, el voriconazol, el posaconazol, la claritromicina, la telitromicina, la nefazodona y los inhibidores de la proteasa del VIH)) aumenten marcadamente 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 tan largo como sea posible. No se recomienda el tratamiento de mantenimiento y de alivio con Symbicort en los pacientes que utilizan inhibidores potentes de la CYP3A4.

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

Interacciones farmacodinámicas

Los bloqueadores beta-adrenérgicos pueden atenuar o inhibir el efecto del formoterol. Por lo tanto, Symbicort no debe administrarse junto con bloqueadores beta-adrenérgicos (lo cual incluye los colirios), a menos que haya razones convincentes para hacerlo.

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 reducir la tolerancia cardíaca a los simpaticomiméticos β₂.

El tratamiento concomitante con inhibidores de la monoaminoxidasa, lo cual incluye a los agentes que poseen propiedades similares como la furazolidona y la procarbazona, puede producir reacciones hipertensivas.

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

El uso concomitante de otros fármacos beta-adrenérgicos o anticolinérgicos podría producir un efecto broncodilatador potencialmente mayor.

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

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

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

Poblaciones pediátricas

Se han realizado los estudios en interacciones únicamente con 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. Datos de un estudio del desarrollo embrionario fetal en ratas no presentó evidencia 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 reproductivos a niveles muy altos de exposición sistémica.

Los datos sobre la exposición de aproximadamente 2000 embarazos expuestos no indican un riesgo teratogénico aumentado con la budesonida inhalada. En los estudios en animales se ha demostrado que los glucocorticosteroides provocan malformaciones. No es probable que esto sea relevante para humanos tomando las dosis recomendadas.

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

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

Lactancia

La budesonida se excreta en la leche materna. Sin embargo, a dosis terapéutica no se esperan efectos en niños lactantes. No se sabe si el formoterol pasa a la leche materna humana. En 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 se dispone de datos sobre el efecto potencial de 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 alta.

Efectos sobre la conducción de vehículos/maquinarias:

Symbicort no afecta, o sólo de manera insignificante, la capacidad para conducir y utilizar máquinas.

Sobredosis:

Una sobredosis de formoterol provocará probablemente los 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, hipocalcemia, prolongación del intervalo

QTc, arritmia, náusea 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, incluso con dosis excesivas, represente un problema clínico. Cuando se utilizan dosis excesivas de manera crónica, pueden aparecer efectos glucocorticosteroides sistémicos, 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:

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 o el tratamiento de mantenimiento del asma.

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 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. El efecto tiene una duración de 12 horas después de la administración de una sola dosis.

Symbicort Turbuhaler

Eficacia clínica del tratamiento de mantenimiento con Symbicort

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 budesonida/formoterol en la función pulmonar fue equivalente al de la combinación libre 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 6 a 11 años de edad con 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 las necesidades. En ambos estudios la función pulmonar mejoró y el tratamiento fue bien tolerado con respecto a la dosis correspondiente de budesonida sola.

Eficacia clínica del tratamiento de mantenimiento y de alivio con Symbicort

Un total de 12 076 pacientes asmáticos participaron en 5 estudios con un diseño doble ciego sobre la eficacia y la seguridad (4447 fueron seleccionados 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 ser 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 de los 5 estudios. Entre ellas, una comparación con el tratamiento con una dosis de mantenimiento más alta de budesonida

/ formoterol y terbutalina como medicamento de rescate (Estudio 735) y la misma dosis de mantenimiento de budesonida / formoterol con formoterol o terbutalina como medicamento de rescate (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 5 estudios combinados, los pacientes que recibieron el tratamiento de mantenimiento y de alivio con budesonida / formoterol no utilizaron inhalaciones del medicamento de alivio, en promedio, en un 57 por ciento de los días de tratamiento. No se observaron signos de desarrollo de tolerancia con el tiempo.

Cuadro 2. Revisión de las exacerbaciones graves en los estudios clínicos

Número del estudio Duración	Grupos de tratamiento					n	Exacerbaciones graves ^a	
							Eventos	Eventos / año-paciente
Estudio 735 6 meses	Budesonida/formoterol	160/4.5	µg	bd	+	1103	125	0.23 ^b
	según se requiere							
	Budesonida/formoterol	320/9	µg	bd	+	1099	173	0.32

	terbutalina 0.4 mg según se requiere				
	Salmeterol/fluticasona 2 x 25/125 µg bd + terbutalina 0.4 mg según se requiere	1119	208	0.38	
Estudio 734	Budesonida/formoterol 160/4.5 µg bd + según se requiere	1107	194	0.19^b	
12 meses	Budesonida/formoterol 160/4.5 µg bd + formoterol 4.5 µg	1137	296	0.29	
	Budesonida/formoterol 160/4.5 µg bd + terbutalina 0.4 mg	1138	377	0.37	

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

b Reducción en 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 dos estudios adicionales, con pacientes buscando atención médica debido a síntomas de asma aguda, budesonida/formoterol brindó un alivio rápido y eficaz de la broncoconstricción similar al salbutamol y al formoterol.

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

Absorción

Se ha demostrado que la combinación de dosis fija 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, después de la administración de la combinación de dosis fija se observó un pequeño aumento de la supresión de cortisol. Se consideró que esta diferencia no afecta la seguridad clínica.

No se detectaron indicios 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. Por su parte, la concentración plasmática máxima del formoterol fue similar después de la administración de la combinación fija. La budesonida inhalada se absorbe rápidamente y la concentración plasmática máxima se alcanza en los 30 minutos siguientes a la inhalación. En los estudios, la cantidad media de budesonida depositada en los pulmones después de la inhalación con el inhalador de polvo fluctuó entre el 32% y el 44% de la dosis liberada. La biodisponibilidad sistémica es de alrededor del 49% de la

dosis liberada. En los niños de 6 a 16 años de edad, la cantidad depositada en los pulmones cae en el mismo intervalo de los adultos que recibieron la misma dosis, aunque no se determinaron las concentraciones plasmáticas resultantes.

El formoterol inhalado se absorbe rápidamente y la concentración plasmática máxima se alcanza en los 10 minutos después de la inhalación. En los estudios, la cantidad media de formoterol depositada en los pulmones después de la inhalación con el inhalador de polvo fluctuó 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% en el caso del 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 es inactivado mediante reacciones de conjugación (se forman metabolitos activos O-desmetilado y desformilado, que se detectan principalmente en forma de conjugados inactivados). La budesonida es objeto de una extensa biotransformación hepática de primer paso (aproximadamente el 90%), convirtiéndose en metabolitos con una baja actividad glucocorticosteroide. La actividad glucocorticosteroide de los principales metabolitos, la 6-beta-hidroxibudesonida y la 16-alfa-hidroxi-prednisolona, es inferior al 1% de la actividad de la budesonida. No existen 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, seguida por una eliminación renal. Después de la inhalación, del 8% al 13% de la dosis de formoterol liberada se elimina en la orina sin metabolizarse. El formoterol presenta una alta depuración sistémica (aproximadamente 1.4 L/min) y una semivida vida de eliminación terminal media de 17 horas.

La budesonida se elimina por 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 alto aclaramiento sistémico (aproximadamente 1.2 L/min) y una semivida plasmática de eliminación media de 4 horas después de la administración intravenosa.

No se ha investigado la farmacocinética del formoterol en niños. Se desconoce la farmacocinética de la budesonida y del formoterol en pacientes con insuficiencia renal. La exposición de budesonida y formoterol podría aumentar en los pacientes con enfermedad hepática.

Linealidad/no linealidad

La exposición sistémica tanto para la budesonida como el formoterol se correlaciona en forma lineal con la dosis liberada.

Información preclínica sobre la seguridad:

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

Los estudios sobre la 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 posnatal 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.

¿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.

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

np

Fecha de aprobación/ revisión del texto: 31 de diciembre 2018.