

FICHA TÉCNICA

1. NOMBRE DEL MEDICAMENTO

Symbicort 80 microgramos/2,25 microgramos/inhalación suspensión para inhalación en envase a presión.

2. COMPOSICIÓN CUALITATIVA Y CUANTITATIVA

En cada inhalación se libera: budesonida 80 microgramos y formoterol fumarato dihidrato 2,25 microgramos (dosis liberada por la boquilla). Dicha dosis equivale a budesonida 100 microgramos y formoterol fumarato dihidrato 3 microgramos (dosis medida).

Para consultar la lista completa de excipientes, ver sección 6.1.

3. FORMA FARMACÉUTICA

Suspensión para inhalación en envase a presión.

Suspensión de color blanco en un cartucho de aluminio insertado en un adaptador de color rojo con una tapa de color gris.

4. DATOS CLÍNICOS

4.1. Indicaciones terapéuticas

Asma

Symbicort está indicado en adultos y adolescentes (mayores de 12 años) para el tratamiento habitual del asma, cuando es adecuado el uso de una combinación (un corticoide inhalado y un agonista β_2 adrenérgico de acción larga):

- pacientes que no estén controlados adecuadamente con corticoides inhalados y con agonistas β_2 adrenérgicos de acción corta inhalados “a demanda”.
- o
- pacientes que ya estén adecuadamente controlados con corticoides inhalados y agonistas β_2 adrenérgicos de acción larga.

4.2. Posología y forma de administración

Vía de administración: Vía inhalatoria.

Posología

Asma

Symbicort no está recomendado en el tratamiento inicial del asma. La dosis de los componentes de Symbicort debe ser individualizada y ajustarse a la gravedad de la enfermedad. Esto debe tenerse en cuenta no sólo cuando se inicie el tratamiento de combinación, sino también cuando se ajuste la dosis de mantenimiento. Si un paciente precisa una combinación de dosis distintas a las contenidas en el inhalador de la combinación, se le deben prescribir dosis apropiadas de agonistas β_2 adrenérgicos y/o corticoides, en inhaladores separados.

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

Existen dos formas de tratamiento con Symbicort:

A. Symbicort como tratamiento de mantenimiento: Se utiliza Symbicort como tratamiento de mantenimiento habitual, y por separado un broncodilatador de acción rápida para su utilización a demanda.

B. Symbicort como tratamiento de mantenimiento y a demanda para el alivio de los síntomas: Se utiliza Symbicort como tratamiento de mantenimiento habitual y a demanda en respuesta a los síntomas.

A. Symbicort como tratamiento de mantenimiento

Debe aconsejarse a los pacientes que tengan siempre disponible su broncodilatador de acción rápida por separado para su uso a demanda para el alivio de los síntomas.

Dosis recomendadas:

Adultos (a partir de 18 años): 2-4 inhalaciones, dos veces al día. Algunos pacientes pueden necesitar hasta un máximo de 8 inhalaciones dos veces al día.

Adolescentes (de 12 a 17 años): 2-4 inhalaciones, dos veces al día.

En la práctica clínica habitual, cuando se ha conseguido controlar los síntomas con la pauta de dos inhalaciones al día, el ajuste a la dosis eficaz más baja podría consistir en Symbicort administrado una vez al día, cuando el médico considere que es necesario un broncodilatador de acción prolongada en combinación con un corticoide inhalado para mantener el control de los síntomas.

El incremento del uso de broncodilatadores de acción rápida por separado indica un empeoramiento de la enfermedad subyacente y justifica una reevaluación del tratamiento del asma.

Niños menores de 12 años: Debido a que los datos disponibles para Symbicort (suspensión para inhalación en envase a presión) 80 microgramos/2,25 microgramos por inhalación son limitados, no se recomienda el tratamiento de mantenimiento con Symbicort en niños.

B. Symbicort como tratamiento de mantenimiento y a demanda para el alivio de los síntomas

Los pacientes utilizarán una dosis de mantenimiento diaria de Symbicort y, además, Symbicort a demanda en respuesta a los síntomas. Debe aconsejarse a los pacientes que tengan siempre disponible Symbicort para su uso a demanda.

Para los pacientes que usen Symbicort para el alivio de los síntomas, el médico y el paciente deberán comentar el uso preventivo de Symbicort para la broncoconstricción inducida por alérgenos o por el ejercicio; el uso recomendado debe tener en cuenta la frecuencia con la que se necesita. En caso de necesidad frecuente de broncodilatación sin la necesidad correspondiente de aumento de dosis de los corticoides inhalados, se deberá usar un tratamiento alternativo para el alivio de los síntomas.

El tratamiento de mantenimiento y a demanda para el alivio de los síntomas con Symbicort debería considerarse especialmente en los pacientes:

- que presenten un control inadecuado del asma y necesiten utilizar frecuentemente su medicación a demanda
- que hayan presentado con anterioridad exacerbaciones del asma que hayan requerido atención médica.

En los pacientes que utilicen con frecuencia un número elevado de inhalaciones a demanda de Symbicort, se necesita realizar una estrecha monitorización de las reacciones adversas relacionadas con la dosis.

Dosis recomendadas:

Adultos y adolescentes (a partir de 12 años): la dosis de mantenimiento recomendada es de 4 inhalaciones al día, administradas como 2 inhalaciones por la mañana y otras 2 por la noche o bien como 4 inhalaciones por la mañana o por la noche. En algunos pacientes puede resultar adecuada una dosis de mantenimiento de 4 inhalaciones dos veces al día. En respuesta a los síntomas, los pacientes realizarán 2 inhalaciones extra a

demanda. Si los síntomas persisten pasados unos minutos, se realizarán 2 inhalaciones adicionales. No se deberán realizar más de 12 inhalaciones de una sola vez.

Normalmente no se requiere una dosis diaria total superior a 16 inhalaciones. Sin embargo, se podría usar una dosis diaria total de hasta 24 inhalaciones durante un período de tiempo limitado. A los pacientes que utilicen más de 16 inhalaciones al día se les deberá recomendar encarecidamente que acudan a su médico para su reevaluación, reconsiderando su tratamiento de mantenimiento.

Niños menores de 12 años: El tratamiento de mantenimiento y a demanda para el alivio de los síntomas con Symbicort no está recomendado en niños.

Información general

Poblaciones especiales:

No existen requisitos especiales de dosificación en ancianos. No se dispone de datos sobre el empleo de Symbicort en pacientes con insuficiencia renal o hepática. Dado que la budesonida y el formoterol se eliminan principalmente a través de metabolismo hepático, se puede esperar una mayor exposición de ambos en los pacientes con cirrosis hepática grave.

Instrucciones para el uso correcto de Symbicort

Cuando se presiona el inhalador de Symbicort se libera del cartucho un volumen de la suspensión a gran velocidad. Cuando el paciente inspira a través de la boquilla, al mismo tiempo que presiona el inhalador, el fármaco irá junto con el aire inspirado hasta las vías respiratorias.

Se suele recomendar el uso de una cámara espaciadora (por ejemplo, *AeroChamber Plus Flow Vu* o *AeroChamber Plus*) con Symbicort (suspensión para inhalación en envase a presión), especialmente en pacientes que presenten, o puedan presentar, dificultades en la coordinación de la inhalación con el pulsado del inhalador (ver sección 5.2).

Nota: es necesario dar al paciente instrucciones sobre el uso y cuidado correctos de su inhalador y cámara espaciadora, y comprobar que la técnica inhalatoria empleada asegura la llegada del medicamento inhalado a los pulmones. También es importante instruir al paciente para que:

- Lea cuidadosamente las instrucciones del prospecto que acompaña a cada inhalador.
- Si va a hacer uso de una cámara espaciadora, lea cuidadosamente las instrucciones de uso que figuran en el prospecto incluido con la cámara espaciadora.
- Si se ha salido el desecante que se encuentra dentro del sobre de aluminio, no use el inhalador.
- Agite bien el inhalador durante al menos 5 segundos antes de cada uso a fin de que su contenido pueda mezclarse correctamente.
- Haga dos presurizaciones al aire antes de inhalar si el inhalador es nuevo, o no ha sido utilizado en la última semana o en caso de que se haya caído.
- Retire la tapa de la boquilla.
- Sostenga el inhalador en posición vertical.
- Coloque la boquilla en la boca. Mientras respira lenta y profundamente, presione firmemente el dispositivo para liberar el medicamento. Siga inspirando y contenga la respiración durante aproximadamente unos 10 segundos o el tiempo que pueda. Hay que inhalar al mismo tiempo que se acciona el inhalador para asegurar que los principios activos lleguen a los pulmones.
- Agite el inhalador de nuevo y repita el procedimiento.
- Vuelva a colocar la tapa en la boquilla después de su uso.
- Se enjuague la boca con agua después de haber inhalado la dosis de mantenimiento para reducir el riesgo de aparición de candidiasis orofaríngea. Si se produce esta infección, el paciente también deberá enjuagarse la boca con agua después de las inhalaciones a demanda.
- Limpie la boquilla del inhalador regularmente, al menos una vez a la semana, con un paño limpio y seco.
- No introduzca el inhalador en agua.

4.3. Contraindicaciones

Hipersensibilidad a los principios activos o a alguno de los excipientes incluidos en la sección 6.1.

4.4. Advertencias y precauciones especiales de empleo

Consejos de dosificación

Una vez controlados los síntomas del asma, puede considerarse la reducción gradual de la dosis de Symbicort. Es importante revisar periódicamente a los pacientes a medida que se reduce el tratamiento. Debe utilizarse la dosis mínima eficaz de Symbicort (ver sección 4.2).

Se debe aconsejar a los pacientes que tengan siempre disponible su inhalador de alivio de los síntomas, ya sea Symbicort (para pacientes asmáticos que utilicen Symbicort como tratamiento de mantenimiento y a demanda para el alivio de los síntomas) o un broncodilatador de acción rápida por separado (para pacientes que utilicen Symbicort únicamente como tratamiento de mantenimiento).

Se debe recordar a los pacientes que utilicen las dosis de mantenimiento de Symbicort que les hayan prescrito, incluso en periodos asintomáticos.

Se debe instruir al paciente para que se enjuague la boca con agua después de inhalar la dosis de mantenimiento con el fin de minimizar el riesgo de infección orofaríngea por *Candida* (ver sección 4.8). Si esta infección se produce, el paciente también deberá enjuagarse la boca con agua después de las inhalaciones a demanda.

Se recomienda reducir gradualmente la dosis cuando se interrumpa el tratamiento, no debiendo interrumpirse éste bruscamente. No se debe considerar la retirada completa de los corticoides inhalados, a menos que sea necesario hacerlo temporalmente para confirmar el diagnóstico de asma.

Deterioro de la enfermedad

Durante el tratamiento con Symbicort, pueden aparecer acontecimientos adversos y exacerbaciones graves relacionados con el asma. Se deberá indicar a los pacientes que continúen con el tratamiento, pero que consulten con su médico si los síntomas del asma siguen sin estar controlados o empeoran tras el inicio del tratamiento con Symbicort.

Los pacientes deben consultar con su médico si consideran que el tratamiento no es eficaz o sobrepasan la dosis máxima recomendada de Symbicort (ver sección 4.2). El aumento del uso de broncodilatadores a demanda indica un empeoramiento de la enfermedad subyacente y justifica una reevaluación del tratamiento antiasmático. El deterioro repentino y progresivo en el control del asma puede suponer una amenaza para la vida y el paciente deberá buscar atención médica urgente. En estos casos puede ser necesario aumentar la dosis de corticoides, por ejemplo, un tratamiento con corticoides orales o bien tratamiento con antibiótico, si hay signos de infección.

El tratamiento con Symbicort no deberá iniciarse en los pacientes durante una exacerbación, o si presentan un empeoramiento significativo o un deterioro agudo del asma.

Cambio desde el tratamiento oral

Si se sospecha de insuficiencia suprarrenal producida por un tratamiento previo con corticoides sistémicos, se debe tener precaución al cambiar los pacientes a Symbicort.

Los beneficios clínicos que se consiguen con la budesonida inhalada generalmente reducen la necesidad de administrar corticoides por vía oral. No obstante, los pacientes que han recibido corticoides orales y pasan a corticoides inhalados, siguen estando en riesgo de padecer insuficiencia suprarrenal durante un periodo de tiempo considerable. Después de interrumpir los corticoides orales, la recuperación puede necesitar tiempo, por lo que el riesgo de disminución de la función suprarrenal en los pacientes que han estado en tratamiento con corticoides orales y que cambian al tratamiento con budesonida inhalada puede seguir existiendo

durante un tiempo considerable. En tales circunstancias, se deberá controlar regularmente el funcionamiento del eje hipotálamo-hipófisis-adrenal (HHA).

Durante la transición de tratamiento oral a tratamiento con Symbicort se podrá producir una disminución general de los efectos sistémicos de los esteroides, lo cual puede provocar la aparición de síntomas alérgicos o artríticos, tales como: rinitis, eczema y dolor muscular y articular, debiendo iniciarse un tratamiento específico en estas situaciones. Se puede sospechar la presencia de un efecto glucocorticoideo general insuficiente si, ocasionalmente, aparecen síntomas tales como cansancio, cefalea, náuseas y vómitos. En tales casos, es a veces necesario un incremento temporal de la dosis de glucocorticoides orales.

Interacciones con otros medicamentos

Debe evitarse el tratamiento concomitante con itraconazol, ritonavir u otros inhibidores potentes de CYP3A4 (ver sección 4.5). Si esto no fuera posible, deberá dejarse pasar el mayor tiempo posible entre la administración de medicamentos que interaccionan entre sí. El tratamiento de mantenimiento y a demanda para el alivio de los síntomas con Symbicort no está recomendado en pacientes en tratamiento con inhibidores potentes de CYP3A4.

Precauciones en enfermedades especiales

Symbicort debe administrarse con precaución en pacientes con tirotoxicosis, feocromocitoma, diabetes mellitus, hipocalcemia no tratada, miocardiopatía obstructiva hipertrófica, estenosis aórtica subvalvular idiopática, hipertensión arterial grave, aneurisma u otras alteraciones cardiovasculares graves, tales como cardiopatía isquémica, taquiarritmias o insuficiencia cardíaca grave.

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

El tratamiento con dosis altas de agonistas β_2 adrenérgicos puede producir hipocalcemia potencialmente grave. La administración simultánea de agonistas β_2 -adrenérgicos con otros medicamentos que reducen el potasio o potencian el efecto hipocalémico, p. ej., derivados xantínicos, esteroides y diuréticos, puede agravar el efecto hipocalémico del agonista β_2 adrenérgico. Se debe tener especial precaución en el asma inestable con un uso variable de broncodilatadores de acción rápida, en ataque agudo grave de asma, ya que la hipoxia puede aumentar el riesgo asociado, y en otras afecciones en las que aumente la probabilidad de aparición de hipocalcemia. En estos casos se recomienda controlar los niveles séricos de potasio.

Tal y como sucede con todos los agonistas β_2 adrenérgicos, debido a su efecto hiperglucémico se recomiendan controles adicionales de la glucemia en pacientes diabéticos.

En pacientes con tuberculosis pulmonar latente o activa, o infecciones fúngicas o víricas de las vías respiratorias debe evaluarse de nuevo la necesidad y la dosis de los corticoides inhalados.

Efectos sistémicos

Cualquier corticoide inhalado puede producir efectos sistémicos, sobre todo cuando se prescriben dosis altas durante largos periodos de tiempo, si bien la probabilidad es menor cuando el tratamiento se inhala que cuando se administran los corticoides por vía oral. Los posibles efectos sistémicos incluyen síndrome de Cushing, rasgos Cushingoides, supresión adrenal, retraso del crecimiento en niños y adolescentes, descenso en la densidad mineral ósea, cataratas y glaucoma, y más raramente, una serie de efectos psicológicos o de la conducta como hiperactividad psicomotora, alteraciones del sueño, ansiedad, depresión o agresividad (especialmente en niños) (ver sección 4.8).

Deberían tenerse en cuenta los posibles efectos sobre la densidad ósea, especialmente en pacientes tratados con dosis altas durante largos periodos de tiempo que presenten factores de riesgo de osteoporosis. Los estudios a largo plazo llevados a cabo en niños con dosis diarias medias de 400 microgramos (dosis medida) de budesonida inhalada o en adultos con dosis diarias de 800 microgramos (dosis medida), no han mostrado ningún efecto significativo sobre la densidad mineral ósea. No se dispone de información con Symbicort a dosis más altas.

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

Función adrenal

No debe interrumpirse bruscamente el tratamiento con esteroides sistémicos suplementarios o con budesonida inhalada.

El tratamiento prolongado con altas dosis de corticoides inhalados, sobre todo con dosis superiores a las recomendadas, también puede dar lugar a insuficiencia adrenal clínicamente significativa. Por lo tanto, se deberá considerar la administración adicional de corticoides sistémicos durante períodos de estrés, tales como infecciones graves o intervenciones quirúrgicas programadas. Una reducción rápida de la dosis de esteroides puede inducir una crisis suprarrenal aguda. Los síntomas y signos que podrían observarse en una crisis suprarrenal aguda podrían ser algo imprecisos, aunque pueden incluir anorexia, dolor abdominal, pérdida de peso, cansancio, dolor de cabeza, náuseas, vómitos, disminución del nivel de conciencia, convulsiones, hipotensión e hipoglucemia.

Broncoespasmo paradójico

Como sucede con otros tratamientos inhalados, se puede producir un broncoespasmo paradójico con aumento de sibilancias y disnea inmediatamente después de la inhalación. Si el paciente sufre un broncoespasmo paradójico, se debe interrumpir inmediatamente el tratamiento con Symbicort y el paciente debe ser evaluado y tratado con una terapia alternativa si fuese necesario. El broncoespasmo paradójico responde a un broncodilatador inhalado de acción rápida que ha de administrarse inmediatamente (ver sección 4.8).

Población pediátrica

Se recomienda llevar a cabo una monitorización regular de la estatura de los niños que reciben tratamiento prolongado con corticoides inhalados. En caso de una ralentización del crecimiento, se debe volver a evaluar el tratamiento con el objetivo de reducir la dosis de corticoide inhalado a la dosis mínima con la que se mantenga un control eficaz del asma, si es posible. Deben sopesarse cuidadosamente los beneficios del tratamiento con corticoides frente a los posibles riesgos de la disminución del crecimiento. Además, debe considerarse derivar al paciente a un neumólogo/alergólogo pediatra.

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

4.5. Interacción con otros medicamentos y otras formas de interacción

Interacciones farmacocinéticas

Es probable que los inhibidores potentes del CYP3A4 (por ejemplo, ketoconazol, itraconazol, voriconazol, posaconazol, claritromicina, telitromicina, nefazodona y los inhibidores de la proteasa del VIH) aumenten considerablemente los niveles plasmáticos de la budesonida, por lo que se debe evitar su uso concomitante. Si esto no fuera posible, el intervalo de tiempo entre la administración del inhibidor y de la budesonida debería ser lo más amplio posible (ver sección 4.4). El tratamiento de mantenimiento y a demanda para el alivio de los síntomas con Symbicort no está recomendado en pacientes en tratamiento con inhibidores potentes de CYP3A4.

La administración una vez al día de 200 mg de ketoconazol, potente inhibidor del CYP3A4, aumentó un promedio de 6 veces los niveles plasmáticos de budesonida administrada concomitantemente por vía oral (dosis única de 3 mg). Cuando el ketoconazol se administró 12 horas después de la budesonida, el aumento

promedio tan solo fue de 3 veces, lo que demuestra que separar los tiempos de administración puede reducir el incremento de los niveles plasmáticos. Existen datos limitados acerca de la interacción con dosis altas de budesonida inhalada que indican que si se administran simultáneamente 200 mg de itraconazol con budesonida inhalada (dosis única de 1.000 g), se puede producir un marcado aumento de los niveles plasmáticos (una media de 4 veces).

Interacciones farmacodinámicas

Los bloqueantes beta-adrenérgicos pueden reducir o inhibir el efecto del formoterol. Por tanto, Symbicort no debe administrarse junto a bloqueantes beta-adrenérgicos (incluyendo colirios), salvo que haya razones de peso que justifiquen su uso.

La administración simultánea de quinidina, disopiramida, procainamida, fenotiazinas, antihistamínicos (terfanadina) y antidepresivos tricíclicos puede prolongar el intervalo QTc y aumentar el riesgo de arritmias ventriculares.

Asimismo, la L-dopa, L-tiroxina, oxitocina y el alcohol pueden reducir la tolerancia cardíaca a los fármacos β_2 simpaticomiméticos.

La administración simultánea de inhibidores de la monoaminoxidasa, incluyendo los medicamentos con propiedades similares como la furazolidona y procarbazona, puede provocar reacciones de hipertensión.

Existe un riesgo elevado de arritmias en pacientes que sean anestesiados con hidrocarburos halogenados.

El uso concomitante de otros fármacos beta-adrenérgicos o anticolinérgicos puede tener un efecto broncodilatador potencialmente aditivo.

La hipocalcemia puede aumentar el riesgo de arritmias en pacientes tratados con glucósidos digitálicos.

El tratamiento con agonistas β_2 adrenérgicos puede producir hipocalcemia, la cual puede ser potenciada por el tratamiento concomitante con derivados de xantina, corticosteroides y diuréticos (ver sección 4.4).

No se ha observado que la budesonida y el formoterol interactúen con otros fármacos indicados en el tratamiento del asma.

Población pediátrica

Los estudios de interacciones sólo se han realizado en adultos.

4.6. Fertilidad, embarazo y lactancia

Embarazo

No se dispone de datos clínicos sobre la administración de Symbicort o del tratamiento simultáneo de formoterol y budesonida durante el embarazo. Los datos obtenidos en un estudio de desarrollo embrionario en ratas, no han mostrado evidencias de efectos adicionales debidos a la combinación.

No se dispone de datos suficientes del empleo del formoterol en mujeres embarazadas. En estudios de reproducción en animales, el formoterol produjo reacciones adversas cuando el nivel de exposición sistémica al fármaco fue muy alto (ver sección 5.3).

No se ha encontrado teratogenia asociada a la budesonida inhalada en los datos procedentes de aproximadamente 2.000 embarazos con exposición al fármaco. En estudios en animales, los glucocorticoides han producido malformaciones (ver sección 5.3), pero no es probable que esto sea relevante para humanos tratados a las dosis recomendadas.

Los estudios en animales han demostrado que el exceso de glucocorticoides durante el periodo prenatal se relaciona con un riesgo mayor de retraso del crecimiento intrauterino, enfermedad cardiovascular en el

adulto y cambios permanentes en la densidad del receptor glucocorticoideo, en la producción de neurotransmisores y en el comportamiento, incluso con dosis por debajo de la teratogénica.

Sólo se debería utilizar Symbicort durante el embarazo cuando los beneficios superen los riesgos potenciales. Debe utilizarse la dosis mínima eficaz de budesonida necesaria para mantener un control adecuado del asma.

Lactancia

La budesonida se excreta en la leche materna. Sin embargo, no se esperan efectos en niños lactantes a dosis terapéuticas. Se desconoce si el formoterol se excreta en la leche materna, aunque se han detectado pequeñas cantidades de formoterol en la leche de las ratas lactantes. Symbicort solo se debería administrar a mujeres en periodo de lactancia si el beneficio esperado para la madre supera cualquier posible riesgo para el niño.

Fertilidad

No hay datos disponibles sobre el efecto potencial de la budesonida sobre la fertilidad. Los estudios de reproducción en animales con formoterol han demostrado una cierta pérdida de la fertilidad en ratas macho cuando son sometidas a elevada exposición sistémica (ver sección 5.3).

4.7. Efectos sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas

La influencia de Symbicort sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas es nula o insignificante.

4.8. Reacciones adversas

Puesto que Symbicort contiene budesonida y formoterol, puede producir el mismo perfil de reacciones adversas notificadas con estos dos fármacos. No se ha observado una mayor incidencia de reacciones adversas tras la administración simultánea de los dos compuestos. Las reacciones adversas más frecuentes se derivan del efecto farmacológico de los agonistas β_2 adrenérgicos, como temblor y palpitations, que suelen ser leves y habitualmente desaparecen a los pocos días de iniciar el tratamiento.

Las reacciones adversas que se han asociado a la budesonida y al formoterol se indican a continuación, clasificadas por sistemas orgánicos y frecuencias. Las frecuencias se definen como: muy frecuentes ($\geq 1/10$); frecuentes ($\geq 1/100$ a $< 1/10$); poco frecuentes ($\geq 1/1.000$ a $< 1/100$); raras ($\geq 1/10.000$ a $< 1/1.000$); y muy raras ($< 1/10.000$).

Tabla 1

<u>Clasificación por órganos y sistemas</u>	<u>Frecuencia</u>	<u>Reacción adversa</u>
Infecciones e infestaciones	Frecuentes	Candidiasis orofaríngea
Trastornos del sistema inmunológico	Raras	Reacciones de hipersensibilidad inmediata y retardada, como exantema, urticaria, prurito, dermatitis, angioedema y reacción anafiláctica
Trastornos Endocrinos	Muy raras	Síndrome de Cushing, supresión adrenal, retraso del crecimiento, disminución de la densidad mineral ósea
Trastornos del metabolismo y de la nutrición	Raras	Hipocalcemia
	Muy raras	Hiperglucemia
Trastornos psiquiátricos	Poco frecuentes	Agresividad, hiperactividad psicomotora, ansiedad, alteraciones del sueño
	Muy raras	Depresión, alteraciones del comportamiento (principalmente en niños)
Trastornos del sistema nervioso	Frecuentes	Cefalea, temblor
	Poco frecuentes	Mareo

	Muy raras	Alteraciones del gusto
Trastornos oculares	Poco frecuentes	Visión borrosa (ver también sección 4.4)
	Muy raras	Cataratas y glaucoma
Trastornos cardíacos	Frecuentes	Palpitaciones
	Poco frecuentes	Taquicardia
	Raras	Arritmias cardíacas, como fibrilación auricular, taquicardia supraventricular, extrasístoles
	Muy raras	Angina de pecho. Prolongación del intervalo QTc
Trastornos vasculares	Muy raras	Variaciones en la presión arterial
Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos	Frecuentes	Irritación leve de garganta, tos, disfonía incluida ronquera
	Raras	Broncoespasmo
Trastornos gastrointestinales	Poco frecuentes	Náuseas
Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo	Poco frecuentes	Hematomas
Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conjuntivo	Poco frecuentes	Calambres musculares

Las infecciones orofaríngeas por *Candida* son debidas a la deposición del medicamento. Se debe instruir al paciente para que se enjuague la boca con agua después de cada dosis de mantenimiento con el fin de minimizar el riesgo de infección. Las infecciones orofaríngeas por *Candida*, generalmente responden a un tratamiento antifúngico de uso tópico sin necesidad de suspender el tratamiento con corticoide inhalado. Si se produce infección orofaríngea, el paciente también deberá enjuagarse la boca con agua después de las inhalaciones a demanda.

En muy raras ocasiones, al igual que con otras terapias de inhalación, se puede producir broncoespasmo paradójico, afectando a menos de 1 de cada 10.000 personas, produciéndose un aumento inmediato de sibilancias y disnea después de la administración. El broncoespasmo paradójico responde a un broncodilatador inhalado de acción rápida y debe tratarse inmediatamente. Además, se debe suspender inmediatamente el tratamiento con Symbicort, el paciente debe ser evaluado y tratado con una terapia alternativa si fuera necesario (ver sección 4.4).

Los corticoides inhalados pueden producir efectos sistémicos, sobre todo cuando se prescriben dosis altas durante largos periodos de tiempo. La probabilidad es menor cuando el tratamiento se inhala que cuando se administran los corticosteroides por vía oral. Los posibles efectos sistémicos incluyen síndrome de Cushing, rasgos Cushingoides, supresión adrenal, retraso del crecimiento en niños y adolescentes, disminución de la densidad mineral ósea, cataratas y glaucoma. También puede producirse un aumento en la susceptibilidad a las infecciones y un deterioro de la capacidad para adaptarse al estrés. Probablemente todos estos efectos dependen de la dosis, el tiempo de utilización, el uso concomitante o previo de otros esteroides y la sensibilidad individual.

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

Población pediátrica

Se recomienda llevar a cabo una monitorización regular de la estatura de los niños que reciben tratamiento prolongado con corticoides inhalados (ver sección 4.4).

Notificación de sospechas de reacciones adversas

Es importante notificar las sospechas de reacciones adversas al medicamento tras su autorización. Ello permite una supervisión continuada de la relación beneficio/riesgo del medicamento. Se invita a los profesionales sanitarios a notificar las sospechas de reacciones adversas a través del Sistema Español de Farmacovigilancia de medicamentos de Uso Humano: www.notificaRAM.es.

4.9. Sobredosis

La sobredosis de formoterol probablemente producirá los efectos típicos de los agonistas β_2 adrenérgicos: temblor, cefalea y palpitaciones. Los síntomas registrados en casos aislados son taquicardia, hiperglucemia, hipocalcemia, prolongación del intervalo QTc, arritmias, náuseas y vómitos. En esta situación podría estar indicado tratamiento de soporte y sintomático. No obstante, la administración de dosis de 90 microgramos durante 3 horas a pacientes con obstrucción bronquial aguda no ocasionó problemas de seguridad.

No se espera que la sobredosis aguda con budesonida, incluso con dosis muy elevadas, produzca problemas de carácter clínico. Cuando se utiliza crónicamente a dosis muy altas, pueden aparecer efectos propios de la administración sistémica de corticoides, como hipercorticismismo y supresión adrenal.

Si el tratamiento con Symbicort ha de ser interrumpido debido a una sobredosis del componente formoterol, debe considerarse instaurar un tratamiento apropiado con corticoides inhalados.

5. PROPIEDADES FARMACOLÓGICAS

5.1. Propiedades farmacodinámicas

Grupo farmacoterapéutico: Medicamentos contra alteraciones obstructivas pulmonares: adrenérgicos, inhaladores.

Código ATC: R03AK07

Mecanismos de acción y Efectos farmacodinámicos

Symbicort contiene formoterol y budesonida; ambos componentes tienen diferentes mecanismos de acción y sus efectos son aditivos en la reducción de las exacerbaciones del asma. Las propiedades específicas de la budesonida y el formoterol hacen que la combinación de ambos pueda utilizarse tanto en el tratamiento de mantenimiento y a demanda para el alivio de los síntomas, como en el tratamiento de mantenimiento del asma.

Budesonida

La budesonida es un glucocorticoide que tras la inhalación presenta una acción antiinflamatoria en las vías respiratorias dosis dependiente, lo que produce una reducción de los síntomas y un menor número de exacerbaciones del asma. La budesonida inhalada presenta menos efectos adversos graves que los corticoides sistémicos. No se conoce el mecanismo exacto responsable del efecto antiinflamatorio de los glucocorticoides.

Formoterol

El formoterol es un agonista selectivo β_2 adrenérgico que por vía inhalatoria produce una relajación rápida y duradera del músculo liso bronquial en pacientes con obstrucción reversible de las vías respiratorias. El efecto broncodilatador es dependiente de la dosis y se inicia a los 1-3 minutos tras la inhalación, manteniéndose hasta al menos 12 horas después de una dosis única.

Eficacia clínica y seguridad

El rendimiento clínico de Symbicort 80 microgramos/2,25 microgramos se documenta utilizando una estrategia de extrapolación en la que se emplean datos *in vitro* para demostrar la similitud con un inhalador dosificador presurizado (pMDI) de mayor concentración (160 microgramos/4,5 microgramos) y en la que se utilizan datos farmacocinéticos para comparar el pMDI con Symbicort Turbuhaler, demostrando la liberación de una cantidad comparable del principio activo a la circulación sistémica (ver sección 5.2).

En un estudio en fase III, multicéntrico, aleatorizado, doble ciego y de grupos paralelos se compararon la eficacia y la seguridad de Symbicort pMDI (160/4,5 microgramos, 2 inhalaciones dos veces al día, dosis liberada) con las de Pulmicort pMDI (budesonida 200 microgramos, 2 inhalaciones dos veces al día, dosis medida) y con las de Symbicort Turbuhaler (budesonida/formoterol 160/4,5 microgramos, 2 inhalaciones

dos veces al día, dosis liberada) en adolescentes y adultos con asma. Symbicort pMDI demostró superioridad frente al pMDI de budesonida en lo relativo al flujo espiratorio máximo (PEF) matutino (diferencia media de 28,6 l/min; IC del 95%: 20,9 a 36,4 l/min; $p < 0,001$). Los resultados fueron similares entre las formulaciones de Symbicort (pMDI y Turbuhaler), con una diferencia estimada de -2,8 l/min (IC del 95%: -10,4 a 4,9 l/min).

Eficacia clínica del tratamiento de mantenimiento con budesonida/formoterol

Los estudios clínicos en adultos han demostrado que la adición de formoterol a budesonida mejoró los síntomas asmáticos y la función pulmonar y redujo las exacerbaciones. En dos estudios de 12 semanas, el efecto sobre la función pulmonar de budesonida/formoterol (Turbuhaler) fue igual al de la combinación libre de budesonida y formoterol, y superó al observado con budesonida sola. En todos los grupos de tratamiento se utilizó un agonista β_2 adrenérgico de acción corta a demanda. No hubo signos de atenuación del efecto antiasmático con el tiempo.

En dos estudios clínicos de 1.107 adultos y adolescentes asmáticos se ha demostrado la eficacia superior de Symbicort (80/4,5 y 160/4,5 microgramos/inhalación, suspensión para inhalación en envase a presión) con respecto a cada uno de sus componentes individuales a la hora de mejorar la función pulmonar (FEV_1 antes de la dosis y FEV_1 a las 12 horas). Symbicort mejoró significativamente los días sin síntomas, la calidad de vida y los episodios de asma predefinidos en comparación con budesonida y formoterol.

La seguridad y la eficacia a largo plazo de Symbicort (80/4,5 y 160/4,5 microgramos/inhalación, suspensión para inhalación en envase a presión) en comparación con budesonida (80 y 160 microgramos/inhalación) se evaluaron en un estudio de seguridad y eficacia de 26 semanas en 11.963 adultos y adolescentes con asma. El *hazard ratio* para la comparación del riesgo de episodios graves relacionados con el asma entre Symbicort y la budesonida, evaluada mediante el criterio de valoración combinado de muertes, intubaciones y hospitalizaciones relacionadas con el asma, fue de 1,07 (IC del 95%: 0,70 a 1,70). La no inferioridad estadística se demostró basándose en que el límite superior del IC del 95% para el *hazard ratio* era < 2 . Symbicort fue estadísticamente superior a la budesonida, según lo evaluado por el tiempo hasta la primera exacerbación grave del asma y las medidas de control sintomático.

Eficacia clínica del tratamiento de mantenimiento y a demanda para el alivio de los síntomas con budesonida/formoterol

En 5 estudios doble ciego de eficacia y seguridad de 6 o 12 meses de duración se incluyó a un total de 12.076 pacientes asmáticos, de los cuales 4.447 fueron aleatorizados al tratamiento de mantenimiento y a demanda para el alivio de los síntomas con budesonida/formoterol (Turbuhaler). Como requisito, los pacientes debían presentar síntomas a pesar de utilizar glucocorticoides inhalados.

En todas las comparaciones en los 5 estudios, el tratamiento de mantenimiento y a demanda para el alivio de los síntomas con budesonida/formoterol (Turbuhaler) produjo una reducción estadística y clínicamente significativa de las exacerbaciones graves. Se incluyó una comparación de budesonida/formoterol (Turbuhaler) a la dosis mayor de mantenimiento con terbutalina como tratamiento a demanda (estudio 735), y budesonida/formoterol (Turbuhaler) a la misma dosis de mantenimiento con formoterol o con terbutalina como tratamiento a demanda (estudio 734) (Tabla 2). En el estudio 735, la función pulmonar, el control de los síntomas y el uso de medicación a demanda fueron similares en todos los grupos de tratamiento. En el estudio 734, se redujeron los síntomas y el uso de medicación a demanda, y mejoró la función pulmonar al comparar con los otros dos tratamientos. En los 5 estudios combinados, los pacientes con budesonida/formoterol (Turbuhaler) como tratamiento de mantenimiento y a demanda para el alivio de los síntomas, no usaron por término medio ninguna inhalación a demanda en el 57 % de los días de tratamiento. No se produjeron signos de desarrollo de tolerancia con el tiempo.

Tabla 2 Resumen de las exacerbaciones graves en los estudios clínicos

N.º de estudio Duración	Grupos de tratamiento	n	Exacerbaciones graves ^a	
			Episodios	Episodios/paciente-año

N.º de estudio Duración	Grupos de tratamiento	n	Exacerbaciones graves ^a	
			Episodios	Episodios/ paciente- año
Estudio 735 6 meses	Budesonida/formoterol 160/4,5 microgramos dos veces al día + a demanda	1.103	125	0,23^b
	Budesonida/formoterol 320/9 microgramos dos veces al día + terbutalina 0,4 mg a demanda	1.099	173	0,32
	Salmeterol/fluticasona 2 × 25/125 microgramos dos veces al día + terbutalina 0,4 mg a demanda	1.119	208	0,38
Estudio 734 12 meses	Budesonida/formoterol 160/4,5 microgramos dos veces al día + a demanda	1.107	194	0,19^b
	Budesonida/formoterol 160/4,5 microgramos dos veces al día + formoterol 4,5 microgramos a demanda	1.137	296	0,29
	Budesonida/formoterol 160/4,5 microgramos dos veces al día + terbutalina 0,4 mg a demanda	1.138	377	0,37

^a Hospitalización/tratamiento en urgencias o tratamiento con esteroides orales.

^b Disminución estadísticamente significativa en la tasa de exacerbaciones ($P < 0,01$) 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 14.385 pacientes con asma de los cuales 1.847 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 2 estudios con pacientes que acudieron al médico debido a síntomas agudos de asma, budesonida/formoterol (Turbuhaler) proporcionó un alivio rápido y eficaz de la broncoconstricción, similar a salbutamol y a formoterol.

Ver la sección 4.2 para consultar la información sobre el uso pediátrico.

5.2. Propiedades farmacocinéticas

Absorción

En un estudio de dosis única, se administraron 8 inhalaciones de Symbicort (suspensión para inhalación en envase a presión) 160 microgramos/4,5 microgramos (dosis total de 1.280/36 microgramos) a voluntarios sanos. La budesonida y el formoterol se absorbieron rápidamente y las concentraciones plasmáticas máximas se alcanzaron 15 y 6 minutos después de la inhalación, respectivamente. Symbicort (suspensión para inhalación en envase a presión) liberó una cantidad de principio activo a la circulación sistémica similar a la de Symbicort Turbuhaler (dosis total de 1.280/36 microgramos). El AUC para el componente de budesonida en Symbicort (suspensión para inhalación en envase a presión) fue del 90% del comparador Turbuhaler. El AUC para el componente de formoterol en Symbicort (suspensión para inhalación en envase a presión) fue del 116% del comparador Turbuhaler.

La exposición sistémica a budesonida y formoterol a través del uso de Symbicort (suspensión para inhalación en envase a presión) 160 microgramos/4,5 microgramos, con y sin la cámara espaciadora *AeroChamber Plus Flow Vu*, se evaluó a través de un estudio realizado en voluntarios sanos.

La exposición sistémica total de Symbicort (suspensión para inhalación en envase a presión) 160 microgramos/4,5 microgramos administrado mediante la cámara espaciadora **AeroChamber Plus Flow Vu** se incrementó en comparación con la administración sin cámara espaciadora, siendo la AUC media un 68 % y un 77 % mayor para budesonida y formoterol, respectivamente. Sin embargo, los mayores incrementos en la exposición con la cámara espaciadora se observaron en sujetos que presentaban menor exposición sin cámara espaciadora (muy probablemente debido a una técnica inhalatoria deficiente).

No hubo evidencia de interacciones farmacocinéticas entre budesonida y formoterol.

Distribución y biotransformación

La unión a proteínas plasmáticas es aproximadamente del 50% para el formoterol, y del 90% para la budesonida. El volumen de distribución es aproximadamente de 4 l/kg para el formoterol y 3 l/kg para la budesonida. El formoterol se inactiva a través de reacciones de conjugación (se forman los metabolitos activos O-desmetilado y desformilado, pero se presentan principalmente como conjugados inactivos). La budesonida sufre una extensa biotransformación de primer paso en el hígado (aproximadamente el 90 %), obteniéndose metabolitos de baja actividad glucocorticoide. La actividad glucocorticoide de los metabolitos principales, 6-beta-hidroxi-budesonida y 16-alfa-hidroxi-prednisolona, es inferior a un 1 % de la presentada por budesonida. No existen indicios de interacciones metabólicas ni de reacciones de desplazamiento entre el formoterol y la budesonida.

Eliminación

La mayor parte de una dosis de formoterol se transforma por metabolismo hepático y se elimina por vía renal. Tras la inhalación de formoterol, del 8 % al 13 % de la dosis liberada se excreta sin metabolizar en la orina. El formoterol posee un alto grado de aclaramiento sistémico (aproximadamente 1,4 l/minuto) y una semivida de eliminación de 17 horas.

La budesonida se elimina a través de un proceso metabólico catalizado principalmente por el enzima CYP3A4. Los metabolitos de la budesonida se eliminan como tales o en forma conjugada en la orina, habiéndose detectado solamente cantidades insignificantes de budesonida no modificada en la orina. La budesonida posee un alto grado de aclaramiento sistémico (aproximadamente 1,2 l/minuto) y su semivida de eliminación plasmática tras la administración intravenosa es de un promedio de 4 horas.

No se tienen datos de la farmacocinética de la budesonida o el formoterol en pacientes con insuficiencia renal. Los niveles plasmáticos de budesonida y formoterol pueden aumentar en pacientes con enfermedad hepática.

Linealidad/No linealidad

La exposición sistémica de budesonida y formoterol se correlaciona de forma lineal con la dosis administrada.

5.3. Datos preclínicos sobre seguridad

La toxicidad que se observó en animales tras la administración de budesonida y formoterol en combinación o por separado constituye una exacerbación de su actividad farmacológica.

En estudios de reproducción en animales, se ha observado que los corticoides como la budesonida inducen malformaciones, como paladar hendido o malformaciones esqueléticas, aunque estos resultados en animales de experimentación no parecen ser relevantes para el hombre a las dosis habitualmente recomendadas. Los estudios de reproducción animal con formoterol han mostrado una reducción de la fertilidad en ratas macho tras una elevada exposición sistémica, así como pérdidas de implantación del embrión, menor supervivencia post-natal temprana y menor peso al nacimiento con dosis de formoterol considerablemente más altas de las habitualmente utilizadas en la clínica. No obstante, los resultados de estos estudios experimentales no parecen ser relevantes para el hombre.

6. DATOS FARMACÉUTICOS

6.1. Lista de excipientes

Apaflurano (HFA 227)
Povidona
Macrogol

6.2. Incompatibilidades

No procede.

6.3. Periodo de validez

El periodo de validez de Symbicort tal y como está acondicionado para su venta es de 2 años. El periodo de validez tras su primera apertura es de 3 meses.

6.4. Precauciones especiales de conservación

Para obtener los mejores resultados, este medicamento debe conservarse a temperatura ambiente antes de su uso. No refrigerar o congelar. Proteger de las heladas y la luz directa del sol.

Vuelva a colocar la tapa de la boquilla firmemente y a encajar a su posición después de su uso.

Como con la mayoría de los medicamentos para inhalación en recipientes presurizados, el efecto terapéutico de este medicamento disminuye cuando el envase está frío. Este medicamento debe estar a temperatura ambiente antes de su uso. El cartucho contiene un líquido presurizado. No exponer a temperaturas superiores a 50 °C. No perforar el cartucho. El cartucho no debe romperse, pincharse ni quemarse, incluso cuando parezca que esté vacío.

6.5. Naturaleza y contenido del envase

Recipiente presurizado que contiene un cartucho con un revestimiento interno de aluminio, sellado con una válvula dosificadora y unido a un indicador de dosis. El cartucho se coloca en un adaptador de plástico rojo que incorpora una boquilla de plástico blanco y una tapa integrada de plástico gris. Cada inhalador libera 60 o 120 inhalaciones de budesonida/formoterol fumarato dihidrato 80/2,25 microgramos después del cebado inicial. Cada inhalador está envuelto individualmente en una bolsa de papel de aluminio laminado que contiene un desecante.

Puede que solamente estén comercializados algunos tamaños de envases.

6.6. Precauciones especiales de eliminación y otras manipulaciones

La eliminación del medicamento no utilizado y de todos los materiales que hayan estado en contacto con él se realizará de acuerdo con la normativa local.

7. TITULAR DE LA AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

Laboratorio AstraZeneca Farmacéutica Spain, S.A.
C/ Puerto de Somport 21-23
28050 Madrid
España

8. NÚMERO(S) DE AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

Nº Registro: 85.232

9. FECHA DE LA PRIMERA AUTORIZACIÓN/ RENOVACIÓN DE LA AUTORIZACIÓN

Fecha de la primera autorización: 27 octubre 2020

10. FECHA DE LA REVISIÓN DEL TEXTO

Febrero 2021

La información detallada y actualizada de este medicamento está disponible en la página web de la Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios (AEMPS) <http://www.aemps.gob.es/>.