

INFORME ESTÀNDARD

BUDESÒNIDA associada a FORMOTEROL

Nom comercial: Symbicort Turbuhaler	Laboratori fabricant: Astra Zeneca
Composició: Budesònida 160 i 80 mcg/dosi	Fàrmac de referència: a) budesònida i formoterol inhalats en dispositius separats b) fluticasona/salmeterol inhalats en dispositiu únic
Avaluació del CANM: Poca o nul·la millora terapèutica	Data de revisió: maig 2003

RESUM DE LES PRINCIPALS CARACTERÍSTIQUES FARMACOLÒGIQUES DEL NOU MEDICAMENT

1. Indicacions aprovades

Tractament regular de l'asma quan es consideri adequat combinar un corticoide inhalat amb un beta-agonista de llarga durada:

- a) pacients no controlats adequadament amb corticoides inhalats i amb beta-2 agonistes inhalats, de curta durada, segons demanda.
- b) pacients adequadament controlats amb corticoides inhalats i amb beta-2 agonistes de llarga durada.

2. Mecanisme d'acció

La budesònida és un corticoide que, per via inhalada, en les dosis recomanades, té activitat antiinflamatòria a nivell pulmonar.

El formoterol és un agonista selectiu beta-2 adrenèrgic que relaxa el múscul llis bronquial en pacients amb obstrucció reversible de les vies respiratòries.

L'efecte broncodilatador del formoterol s'inicia als 1 - 3 minuts de la inhalació i es manté fins a 12 hores.

3. Dades farmacocinètiques

Els paràmetres farmacocinètics de la combinació de la budesònida i el formoterol són comparables als d'ambdós fàrmacs per separat, malgrat que l'absorció de la budesònida és més ràpida i, així mateix, l'àrea sota la corba, *Area Under the Curve* (AUC) i la càrrega màxima ($C_{m\grave{a}x}$) són lleugerament superiors.

La biodisponibilitat sistèmica de la budesònida és aproximadament del 49 % de la dosi alliberada i la del formoterol del 61 %.

El formoterol s'inactiva per conjugació en el nivell hepàtic i s'elimina per via renal. Tan sols entre el 8 - 13 % de la dosi alliberada s'elimina per l'orina, sense metabolitzar-se. La seva semivida és de 17 hores.

La budesònida és metabolitzada en un 90 %, aproximadament, per l'enzim CYP3A4. S'elimina per via renal i presenta una semivida de quatre hores.

No hi ha indicis d'interaccions metabòliques ni de reaccions de desplaçament entre formoterol i budesònida.

4. Posologia i forma d'administració

La dosi sempre serà la mínima eficaç que permeti controlar els símptomes.

La posologia s'ha d'individualitzar i ajustar-la en funció de la gravetat, fins i tot si un pacient requereix dosis diferents a les de la combinació, cal prescriure un corticoide inhalat o un beta-agonista, per separat, en les dosis necessàries.

Adults i nens \geq 12 anys:

1 – 2 inhalacions, dues vegades per dia.

En la pràctica habitual quan s'ha assolit el control dels símptomes amb dues inhalacions per dia s'ha d'intentar reduir la dosi a la mínima eficaç i, per tant, es recomana administrar una sola dosi per dia o, fins i tot, arribar a provar l'administració d'un corticoide inhalat sol.

L'administració és mitjançant el sistema Turbuhaler[®]. Com en els altres dispositius d'inhalació, és important instruir el pacient en el maneig de la tècnica d'inhalació.

5. Dades d'eficàcia

L'eficàcia de la combinació de budesònida i formoterol en un únic dispositiu va demostrar ser equivalent a l'eficàcia de l'administració d'aquests dos fàrmacs en inhaladors separats, en la variació en el flux espiratori màxim, *Peak Expiratory Flow* (PEF), el control dels símptomes i les exacerbacions lleus, en un assaig clínic¹ en pacients asmàtics no controlats amb corticoides inhalats, de dotze setmanes de seguiment.

En els primers 30 dies de tractament es va observar una millora més marcada en la funció pulmonar i en la reducció de símptomes dels pacients tractats amb el dispositiu únic i aquest fet es va reflectir en una disminució de les exacerbacions. Malgrat tot, aquestes petites diferències no es van mantenir, i es van igualar els paràmetres entre els dos tractaments durant les setmanes posteriors.

Tanmateix, aquest estudi no va ser dissenyat per detectar diferències entre el dispositiu únic i l'administració dels dos fàrmacs per separat, sinó entre budesònida/formoterol en dispositiu únic i budesònida sola.

En un altre estudi² es va avaluar l'inici d'acció de les combinacions budesònida/formeterol i fluticasona/salmeterol en dispositius únics. L'inici d'acció es va definir com l'increment del 15 % del volum espiratori forçat en un segon, *Flow Expiratory Volume 1* (FEV₁), respecte al basal.

La combinació de budesònida/formeterol (160/4,5 mcg, una o dues inhalacions) va presentar un inici d'acció significativament més ràpid que la de fluticasona/salmeterol (250/50 mcg, una inhalació). El percentatge de pacients en qui es va produir l'inici d'acció dins la primera hora després de la inhalació del fàrmac va ser del 47 % per a fluticasona/salmeterol, del 73 % per a una dosi de budesònida/formeterol i del 77 % per a les dues dosis.

6. Dades de seguretat

➤ Reaccions adverses

No s'han manifestat reaccions adverses addicionals amb l'administració conjunta d'ambdós fàrmacs en un únic dispositiu, respecte de la seva administració per separat.

Les reaccions adverses que s'han associat a la budesònida i al formoterol són:

Freqüents (>1%): cefalea, palpitations, tremolors, candidiasi orofaríngia, irritació lleu de la gola, tos i ronquera.

Menys freqüents: taquicàrdia, rampes, agitació, inquietud, nerviosisme, nàusees, mareig, alteracions de la son.

Algunes reaccions rares però potencialment greus són:

Budesònida: símptomes psiquiàtrics, alteracions del comportament, signes i símptomes d'efectes sintètics dels glucocorticoides, reaccions d'hipersensibilitat, hematomes.

Formoterol: *angor*, hiperglicèmia, alteracions del gust, variacions de la pressió arterial.

Amb altres beta-2 agonistes s'han registrat: fibril·lació auricular, taquicàrdia supraventricular i extrasístoles.

Com en qualsevol teràpia inhalatòria pot aparèixer broncospasme paradoxal.

➤ Contraindicacions i precaucions

Està contraindicat en pacients amb hipersensibilitat a la budesònida, al formoterol o a la lactosa inhalada.

No està indicat en pacients amb asma greu, ni en el tractament inicial de l'asma. En un episodi d'exacerbació asmàtica no s'ha d'iniciar un tractament amb aquest fàrmac.

En cas de broncospasme paradoxal greu cal reavaluar el tractament i, si fos necessari, retirar-lo.

Cal evitar la suspensió sobtada del tractament. Es recomana reduir-ne gradualment la dosi quan es retiri.

S'ha d'administrar amb precaució en pacients amb alteracions cardiovasculars greus, amb anormalitats del ritme cardíac, diabetis *mellitus*, hipopotassèmia no tractada, tirotoxicosi o feocromocitoma.

En pacients amb un atac agut d'asma cal controlar els nivells sèrics de potassi atès que la hipòxia i els tractaments concomitants, com ara els derivats xantínics, els esteroides i els diürètics poden potenciar la hipopotassèmia.

La teràpia amb corticoides inhalats en dosis altes, durant períodes llargs de temps, encara que de manera més lleu que per via oral, pot produir supressió adrenal, retardament en el creixement en nens i adolescents, disminució de la densitat mineral òssia, cataractes i glaucoma. Per tant, és important que la dosi de corticoides inhalats que permeti controlar els símptomes sigui la més baixa possible. Es recomana el monitoratge regular en nens que reben teràpia amb corticoides inhalats durant períodes de temps llargs.

Els pacients que han estat tractats amb corticoides sistèmics durant períodes perllongats de temps, o bé amb dosis altes d'aquests, presenten un risc de supressió de la funció corticosuprarenal major en situacions d'estrès. En aquests pacients caldrà valorar la instauració d'un tractament corticosteroïdal adequat.

Per minimitzar el risc d'infecció orofaríngia per cànida cal indicar al pacient que glopegi aigua després de cada inhalació.

➤ **Interaccions amb aliments o medicaments**

S'ha d'evitar l'administració conjunta amb ketoconazole, així com amb altres inhibidors del CYP3A4. Si no es pogués evitar, es recomana que s'espaiï tant com sigui possible l'administració dels dos fàrmacs, o bé que es redueixi la dosi de budesònida.

També es poden donar interaccions de tipus farmacodinàmic amb:

- Bloquejadors beta-adrenèrgics: inhibeixen l'efecte del formoterol.
- Agonistes beta-adrenèrgics: tenen efecte additiu.
- Quinidina, disopiramida, procaïnamida, fenotiazines, antihistamínics (terfenadina), inhibidors de la monoaminoxidasa (IMAO) i antidepressius tricíclics: provoquen perllongació de l'interval QT_c i augment del risc d'arítmies ventriculars.

- L-dopa, L-tiroxina, oxitocina, alcohol: redueixen la tolerància cardíaca al formoterol.
- IMAO, furazolidona, procarbazina: causen hipertensió.
- Glucòsids digitàlics: provoquen arítmies.

➤ **Utilització en grups especials**

Embaràs: No es disposa de dades clíniques sobre l'administració simultània de budesònida i formoterol durant l'embaràs. En els estudis en animals s'han descrit anormalitats fetals en l'administració de beta-2 agonistes i glucocorticoides. Només es podria considerar l'administració del fàrmac quan el benefici esperat superés els riscos potencials.

Lactància: Es desconeix si el formoterol o la budesònida s'excreten per la llet materna. Només es podria considerar l'administració del fàrmac quan el benefici esperat per a la mare superés el possible risc per al nen.

Nens menors de 12 anys: no es recomana el seu ús atès que l'eficàcia i la seguretat no han estat estudiades en aquest grup de població.

Ancians: no és necessari ajustar-ne la dosi.

Insuficiència renal: no es disposa de dades en aquest grup de població; malgrat tot, cal esperar que la farmacocinètica s'alteri poc en pacients amb insuficiència renal.

Insuficiència hepàtica: atès que la budesònida i el formoterol presenten metabolisme hepàtic, cal esperar que en pacients amb cirrosi hepàtica greu els nivells sèrics d'ambdós fàrmacs augmentin.

RESUM DE L'ANÀLISI COMPARATIVA AMB: Budesònida i formoterol en inhaladors separats i Fluticasona/salmeterol

1. Eficàcia

La informació disponible referent a l'eficàcia comparada d'aquest nou fàrmac respecte de combinacions similars és molt limitada.

L'eficàcia de la combinació de budesònida i formoterol en dispositiu únic sembla ser equivalent a l'administració d'ambdós fàrmacs per separat. Manquen estudis per poder corroborar el possible sinergisme que podria produir-se si s'administren aquests dos fàrmacs en un dispositiu únic.

En relació amb la combinació fluticasona/salmeterol, la informació disponible fins ara no permet arribar a conclusions definitives.

El fet que la combinació de budesònida/formoterol presenti un inici d'acció més ràpid no suposa cap avantatge, si tenim en compte que aquest fàrmac està indicat per al tractament de manteniment de l'asma crònica.

A excepció de l'inici d'acció, el salmeterol i el formoterol presenten una eficàcia clínica similar, malgrat les diferències observades en models *in vitro* entre les dues molècules³.

Referent a budesònida i fluticasona es pot concloure que presenten una eficàcia similar quan s'utilitzen en dosis equivalents.

Quant al grau d'exacerbacions, les diferències en el disseny dels estudis, les poblacions de cadascun d'aquests i les definicions d'exacerbació no permeten comparar ambdós tractaments³⁻⁵.

CONCLUSIÓ:

L'eficàcia dels dos fàrmacs en un dispositiu únic i en inhaladors separats és similar.

Manquen estudis d'eficàcia comparada entre les combinacions de budesònida/formeterol i fluticasona/salmeterol.

2. Seguretat

El perfil de seguretat és similar al d'ambdós fàrmacs per separat.

Les dades sobre seguretat de la budesònida i la fluticasona indiquen poques diferències entre aquests dos corticoides inhalats, i se'n desconeix la rellevància clínica. Quant a salmeterol i formeterol, tots dos presenten un perfil d'efectes adversos similar.

CONCLUSIÓ:

El perfil de seguretat és similar.

3. Pauta

La via d'administració no varia entre la combinació de budesònida/formeterol i les alternatives considerades.

Quant a les diferències que hi podrien haver pel que fa al sistema d'inhalació i a la freqüència d'administració, aquestes són irrellevants, ja que hi ha en el mercat corticoides inhalats i agonistes beta-adrenèrgics de llarga durada, per separat, amb el mateix sistema d'inhalació i amb la mateixa freqüència d'administració que el preparat avaluat.

La titulació de la dosi òptima per a determinats pacients pot ser més difícil amb la combinació en dosis fixes que amb l'agonista beta-2 i el corticoide, administrats per separat. A més a més, en cas que sigui necessari un canvi en la dosificació del corticoide, si aquesta no es pot adaptar a les presentacions d'aquest nou fàrmac que hi ha en el mercat, el pacient hauria de canviar d'especialitat farmacèutica.

El compliment en el tractament continuat de l'asma és variable i depèn de múltiples factors. Malgrat que l'associació dels dos fàrmacs en un sol inhalador podria simplificar la teràpia, no podem afirmar que aquest fet es tradueixi en un augment del compliment terapèutic.

CONCLUSIÓ:

Malgrat que l'associació dels dos fàrmacs en un sol inhalador podria simplificar la teràpia, manca evidència científica per poder afirmar que aquest fet es tradueixi en un augment del compliment terapèutic i, per una altra banda, la titulació de la dosi òptima pot ser més difícil amb la combinació en dosis fixes que amb els dos fàrmacs per separat.

4. Cost

Formulació	Presentació	Cost per dia (€)
BUD/F (dispositiu únic) 160/4,5 mcg	120 dosis	1,17
BUD* 200 mcg + F* 4,5 mcg	100 i 60 dosis	1,24

* Turbuhaler®

BUD: budesònida; F: formoterol

Es fa difícil comparar costos entre les combinacions budesònida/formoterol i fluticasona/salmeterol ja que no estan establertes les dosis equipotents.

5. Dictamen:

Continuar utilitzant el tractament considerat d'elecció, segons l'estadi i la gravetat de l'asma, per la seva similitud en termes d'eficàcia, seguretat i millor maneig per a l'establiment de la dosi i de la via d'administració òptimes.

6. Bibliografia

1. Zetterström O, Buhl R, Mellem H, Perpiñá M, Hedman J, O'Neill S, Ekström T. Improved asthma control with budesonide/formeterol in a single inhaler, compared with budesonide alone. Eur Respir J. 2001;18:262-268.
2. Palmqvist M, Arvidsson P, Beckman O, Peterson S, Lötvall J. Onset of Bronchodilatation of Budesonide/Formeterol vs. Salmeterol/Fluticasone in single inhalers. Pulmonary Pharmacology and Therapeutics 2001; 14:29-34.
3. Kips JC, Pauwels RA. Long acting inhaled beta-2-agonist therapy in asthma. Am J Respir Crit Care Med 2001; 164:923-932.
4. Pauwels Ra, Löfdahl CG, Postma S, Tattersfield AE, O'Byrne P, Barnes PJ, Ullman A. Effect of inhaled formeterol and budesonide on exacerbations of asthma. NEJM 1997; 337:1405-1411.
5. Shrewsbury S, Pyke S, Britton M. Meta-analysis of increased dose of inhaled steroids or addition of salmeterol in symptomatic asthma (MIASMA). BMJ 2000; 320:1368-1373.
6. Anònim. Fitxa tècnica del producte. Symbicort® Turbuhaler® 160/4,5 Astra Zaneca.
7. Anónimo. Resumen de las características del producto Symbicort® Turbuhaler®. Sociedad Española de Farmacia Hospitalaria.

8. Anónimo. Budesónida+Formeterol. Ficha de novedad terapéutica nº 6; 2001. CADIME.
9. McGavin JK, Goa KL, Jarvis B. Inhaled Budesonide/Formeterol combination. *Drugs* 2001; 61 (1):71-78.
10. Anònim. Salmeterol/fluticasone comparative efficacy formeterol/budesonide. *Drugdex Drug Evaluations*. MICROMEDEX.
11. Anònim. Informe estàndard salmeterol+fluticasona. CANM. Institut Català de la Salut. 2001.