

FICHA TÉCNICA

1. NOMBRE DEL MEDICAMENTO

Budesonida/Formoterol Cipla 160 microgramos/4,5 microgramos/inhalación, polvo para inhalación (unidosis)

2. COMPOSICIÓN CUALITATIVA Y CUANTITATIVA

Cada dosis liberada (dosis inhalada) contiene 160 microgramos de budesonida y 4,5 microgramos de formoterol fumarato dihidrato.

Cada dosis medida (unidosis contenida en el blíster) contiene 194,7 microgramos de budesonida y 6,1 microgramos de formoterol fumarato dihidrato.

Excipiente(s) con efecto conocido

Lactosa monohidrato 5,4 mg por dosis medida y 4,4 mg por dosis liberada.

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

3. FORMA FARMACÉUTICA

Polvo para inhalación, Unidosis.

Polvo blanco a blanquecino o ligeramente amarillento sin aglomerados.

4. DATOS CLÍNICOS

4.1. Indicaciones terapéuticas

Asma

Budesonida/Formoterol Cipla está indicado en adultos y adolescentes (a partir 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) en:

- 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 con agonistas β_2 -adrenérgicos de acción larga.

Enfermedad Pulmonar Obstructiva Crónica (EPOC)

Budesonida/Formoterol Cipla está indicado en adultos mayores de 18 años para el tratamiento sintomático de pacientes con enfermedad pulmonar obstructiva crónica (EPOC) con un volumen espiratorio forzado en 1 segundo (FEV_1) < 70% del normal previsto (post-broncodilatador) y un historial de exacerbaciones a pesar del tratamiento habitual con broncodilatadores (ver también sección 4.4).

4.2. Posología y forma de administración

Vía de administración: para uso inhalatorio.

Posología

Asma

Budesonida/Formoterol Cipla no está recomendado en el tratamiento inicial del asma. La dosis requerida de los componentes de Budesonida/Formoterol Cipla está individualizada y se debe ajustar a la gravedad de la enfermedad. Esto se debe tener en cuenta no solo cuando se inicie el tratamiento de combinación sino

también cuando se ajuste la dosis de mantenimiento. Si un paciente necesita 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 se debe ajustar hasta la más baja necesaria para mantener un control efectivo de los síntomas. El médico o profesional sanitario debe evaluar periódicamente a los pacientes de tal forma que la dosis de Budesonida/Formoterol Cipla administrada sea siempre la óptima. Cuando se mantenga el control de los síntomas a largo plazo con la dosis mínima recomendada, el siguiente paso será probar con un corticoide inhalado solo.

Cuando sea apropiado ajustar la dosis a una concentración menor o recetar una concentración más alta que la disponible para Budesonida/Formoterol Cipla, un cambio a una combinación alternativa de dosis fija de budesonida y fumarato de formoterol que contenga una dosis más baja o más alta del medicamento, se requiere corticosteroide inhalado.

En el caso de Budesonida/Formoterol Cipla existen dos enfoques de terapéuticos:

A. Terapia de mantenimiento: Budesonida/Formoterol Cipla se toma como terapia de mantenimiento regular con un broncodilatador de acción rápida adicional como inhalador de alivio.

B. Terapia de mantenimiento y de alivio: Budesonida/Formoterol Cipla se toma como terapia de mantenimiento regular y a demanda en respuesta a los síntomas.

A. Terapia de mantenimiento con Budesonida/Formoterol Cipla

Se debe aconsejar a los pacientes que tengan disponible su broncodilatador de acción rápida por separado para su uso como rescate en todo momento.

Dosis recomendadas:

Adultos (a partir de 18 años): 1-2 inhalaciones, dos veces al día. Algunos pacientes pueden requerir hasta un máximo de 4 inhalaciones dos veces al día.

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

En la práctica habitual, cuando se ha conseguido controlar los síntomas con dos inhalaciones al día, se puede reducir la dosis hasta la mínima eficaz administrando una sola inhalación al día de Budesonida/Formoterol Cipla, cuando el médico considere, un broncodilatador de acción larga en combinación con un corticoide inhalado puede ser necesario para mantener el control de los síntomas.

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

Niños menores de 12 años: debido a que no se dispone de datos, Budesonida/Formoterol Cipla no está recomendado en niños menores de 12 años de edad.

B. Terapia de mantenimiento y de alivio con Budesonida/Formoterol Cipla

Los pacientes que toman una dosis diaria de mantenimiento de Budesonida/Formoterol Cipla y además Budesonida/Formoterol Cipla a demanda en respuesta a los síntomas. Es necesario advertir a los pacientes que tengan siempre disponible su inhalador Budesonida/Formoterol Cipla para su uso como rescate.

Budesonida/Formoterol Cipla se debe considerar como tratamiento de mantenimiento y de alivio en aquellos pacientes con:

- control inadecuado del asma y que necesiten frecuentemente un medicamento inhalador de alivio,
- exacerbaciones del asma que en el pasado hayan requerido intervención médica.

Es preciso vigilar estrictamente los efectos adversos relacionados con la dosis en los pacientes que realicen un gran número de inhalaciones de Budesonida/Formoterol Cipla a demanda.

Dosis recomendadas:

Adultos y adolescentes (a partir de 12 años): la dosis de mantenimiento recomendada es de 2 inhalaciones diarias, administradas en una inhalación por la mañana y otra por la noche o en 2 inhalaciones por la mañana o por la noche. En algunos pacientes puede ser adecuada una dosis de mantenimiento de 2 inhalaciones dos veces al día. Los pacientes deben realizar 1 inhalación adicional a demanda en respuesta a los síntomas. Si los síntomas persisten después de unos minutos, se debe realizar una inhalación adicional. No se deben realizar más de 6 inhalaciones en una misma ocasión.

Normalmente no se necesita una dosis diaria total superior a 8 inhalaciones; sin embargo, se puede utilizar una dosis total diaria de hasta 12 inhalaciones durante un período limitado. A los pacientes que realicen más de 8 inhalaciones al día se les debe insistir en que acudan al médico. Es preciso reevaluarles y reconsiderar su tratamiento de mantenimiento.

Niños menores de 12 años: Budesonida/Formoterol Cipla no está recomendado como tratamiento de mantenimiento y alivio en niños.

EPOC

Dosis recomendadas:

Adultos: 2 inhalaciones, dos veces al día.

Información general

Poblaciones especiales

No existen requisitos especiales de dosificación en pacientes de edad avanzada. No se dispone de datos sobre el empleo de Budesonida/Formoterol Cipla 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 que la exposición de ambos sea mayor en los pacientes con cirrosis hepática grave.

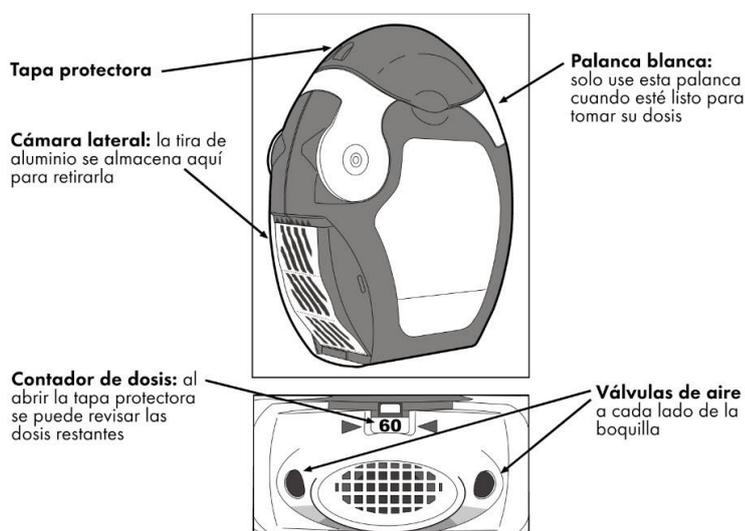
Forma de administración

Instrucciones de uso:

Se debe instruir a los pacientes acerca del correcto uso de su inhalador Forspiro y revisar periódicamente que lo utilizan correctamente.

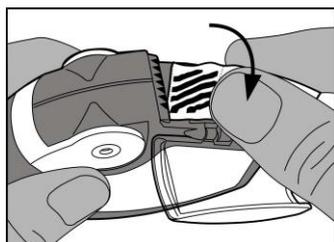
El inhalador contiene 60 dosis de medicamento en polvo en una tira de aluminio enrollada. Tiene un contador de dosis que le indica cuántas dosis restantes quedan en orden decreciente de 60 a 0. Cuando se alcanzan las 10 últimas dosis, los números aparecen sobre un fondo rojo.

El inhalador no es recargable, éste debe ser desechado cuando esté vacío y reemplacelo por uno nuevo.



Antes de utilizar el inhalador:

- Debe abrir la cámara lateral transparente del inhalador.
- La tira de aluminio se debe cortar de la cámara lateral tirando cuidadosamente de la tira contra los “dientes” de la cámara lateral tal y como se muestra a continuación. **No se debe tirar con fuerza de la tira o arrancarla.**



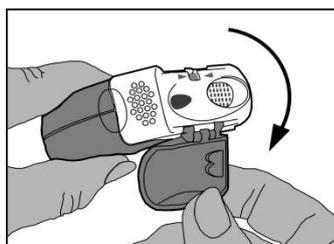
- Cierre la tapa de la cámara lateral y deseche la tira usada.

Nota: a medida que el inhalador se va utilizando la cámara lateral se va llenando gradualmente con la tira de aluminio usada. Las tiras de aluminio con **líneas negras no contienen medicamento**. Eventualmente, las secciones numeradas de la tira aparecerán en la cámara lateral. **Nunca debe haber más de 2 secciones de lámina de aluminio** en la cámara lateral ya que esto puede causar que el inhalador se atasque. La tira sobrante se debe cortar con cuidado y dejarla en un lugar seguro.

Utilización del inhalador:

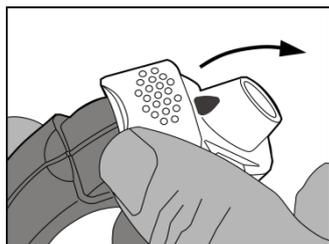
Coja el inhalador con las manos, tal y como se muestra en las imágenes.

1. Apertura



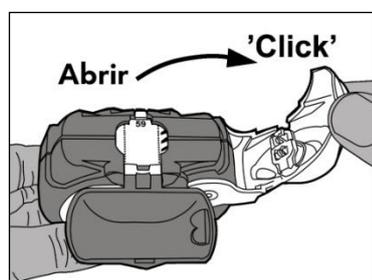
- La **tapa protectora se debe abrir hacia abajo** para mostrar la boquilla.
- Se debe revisar el contador de dosis para ver cuántas dosis quedan.

2. Preparación de la dosis

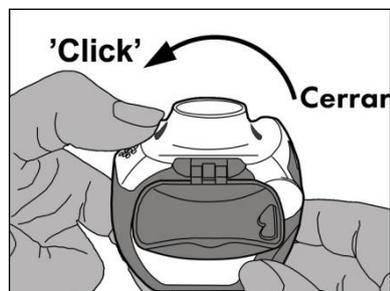


- Se debe **subir hacia arriba el borde de la palanca blanca**. Asegúrese de que la cámara lateral está cerrada.

Nota: Tan sólo se debe manipular la palanca blanca cuando el paciente este listo para inhalar su dosis de medicación. Si el paciente juega con la palanca blanca puede desperdiciar dosis.



- **Apertura:** La **palanca blanca se debe abrir completamente** hasta dónde este su tope y **hasta que haga un “click”**. Esta acción mueve una nueva dosis a su posición con su número correspondiente arriba en el contador.



- **Cierre:** A continuación, la **palanca blanca se debe cerrar completamente** hasta que haga “click” de nuevo en su posición original. De esta forma el inhalador está listo para su uso inmediato.

3. Inhalación de la dosis

- Con la boquilla del inhalador lejos de la boca, el paciente debe exhalar todo lo que pueda hasta que se sienta cómodo. **Nunca debe exhalar directamente sobre** el inhalador ya que esto puede afectar a la dosis.
- El inhalador se debe sujetar con la **tapa protectora mirando hacia abajo**.
- Se debe cerrar los labios firmemente alrededor de la boquilla.
- El paciente debe inhalar tan fuerte y profundamente como le sea posible a través del inhalador, sin respirar a través de la nariz.



- A continuación, se debe retirar el inhalador de la boca y **mantener la respiración durante 5 a 10 segundos** o tanto como le sea posible sin que le cause malestar.
- A continuación, el paciente debe comenzar a respirar lentamente, **pero fuera del inhalador.**
- Se debe cerrar la tapa protectora de la boquilla.
- Se debe enjuagar la boca con agua, que se debe escupir a continuación. Esto le puede ayudar a prevenir infecciones fúngicas en la boca y evitar la ronquera.

Limpieza

- Si fuese necesario, la parte exterior de la boquilla se puede limpiar con un pañuelo seco.
 - ¡Nunca separe las partes del inhalador para limpiarlas ni para cualquier otro propósito!
 - ¡Las partes del inhalador no se pueden limpiar con agua o con paños húmedos ya que la humedad puede afectar a la dosis!
- ¡Nunca inserte imperdibles o cualquier otro objeto punzante dentro de la boquilla, o en cualquier otra parte, ya que esto puede dañar su inhalador!

4.3. Contraindicaciones

Hipersensibilidad al principio activo o a alguno de los excipientes incluidos en la sección 6.1.

4.4. Advertencias y precauciones especiales de empleo

Se recomienda reducir gradualmente la dosis cuando se interrumpa el tratamiento, no se debe interrumpir bruscamente.

Los pacientes deben consultar con su médico si consideran que el tratamiento no es eficaz o sobrepasan la dosis máxima recomendada de Budesonida/Formoterol Cipla (ver sección 4.2). El empeoramiento repentino y progresivo del control del asma o la EPOC supone una amenaza potencial para la vida y el paciente debe buscar atención médica urgente. En estos casos se debe considerar la necesidad de aumentar la dosis con corticoides, p. ej., corticoides orales, o bien tratamiento antibiótico, si hay signos de infección.

Se debe aconsejar a los pacientes que tengan disponible su inhalador de alivio de los síntomas en todo momento, ya sea Budesonida/Formoterol Cipla (para los pacientes que utilizan Budesonida/Formoterol Cipla como tratamiento de mantenimiento y a demanda para el alivio de los síntomas) o un broncodilatador de acción rápida por separado (para todos los pacientes que usan Budesonida/Formoterol Cipla solo como tratamiento de mantenimiento).

Se debe recordar a los pacientes que utilicen las dosis de mantenimiento de Budesonida/Formoterol Cipla que les hayan prescrito, incluso en periodos asintomáticos. El uso preventivo de Budesonida/Formoterol Cipla, p. ej., antes del ejercicio, no se ha estudiado. Las inhalaciones de alivio con Budesonida/Formoterol Cipla se deben tomar en respuesta a los síntomas del asma pero no para el uso preventivo habitual, p. ej. antes del ejercicio. Para estos casos se deberá considerar el uso de un broncodilatador de acción rápida por separado.

Una vez controlados los síntomas del asma, se puede considerar la reducción gradual de la dosis de Budesonida/Formoterol Cipla. Es importante revisar periódicamente a los pacientes mientras se está reduciendo la dosis. Se debe utilizar la dosis mínima eficaz de Budesonida/Formoterol Cipla (ver sección 4.2).

El tratamiento con Budesonida/Formoterol Cipla no se debe iniciar en los pacientes durante una exacerbación, o si presentan un empeoramiento significativo o un deterioro agudo del asma.

Durante el tratamiento con Budesonida/Formoterol Cipla, pueden aparecer acontecimientos adversos y exacerbaciones graves relacionados con el asma. Se debe indicar a los pacientes que continúen con el tratamiento y que consulten con su médico si los síntomas del asma permanecen no controlados o empeoran tras el inicio del tratamiento de Budesonida/Formoterol Cipla .

No existen datos disponibles de estudios clínicos con budesonida/formoterol en pacientes con EPOC con un FEV₁ pre-broncodilatador >50% del normal previsto y con un FEV₁ post-broncodilatador <70% del normal previsto (ver sección 5.1).

Como sucede con otros tratamientos inhalados, después de la inhalación se puede producir un broncoespasmo paradójico con aumento de las sibilancias y dificultad para respirar. Si el paciente sufre un broncoespasmo paradójico, se debe interrumpir inmediatamente el tratamiento con Budesonida/Formoterol Cipla y el paciente debe ser evaluado y si fuera necesario usar un tratamiento alternativo. Un broncoespasmo paradójico responde a un broncodilatador inhalado de acción rápida y se debe tratar inmediatamente (ver sección 4.8).

Cualquier corticoide inhalado puede producir efectos sistémicos, sobre todo cuando se prescriben dosis altas durante largos periodos de tiempo. La probabilidad de estos efectos aparezcan con un tratamiento por vía inhalatoria es mucho menor que con los corticosteroides por vía oral. Los posibles efectos sistémicos incluyen Síndrome de Cushing, características Cushingoides, inhibición de la función suprarrenal, 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 comportamiento como hiperactividad psicomotora, alteraciones del sueño, ansiedad, depresión o agresividad (especialmente en niños) (ver sección 4.8).

Se deben tener en cuenta los posibles efectos sobre la densidad ósea, particularmente en pacientes tratados con dosis elevadas durante periodos prolongados que presenten factores de riesgo de osteoporosis. Los estudios a largo plazo llevados a cabo en niños con dosis diarias medias de 400 microgramos (cantidad dosificada) de budesonida inhalada o en adultos con dosis diarias de 800 microgramos (cantidad dosificada), no han mostrado ningún efecto significativo sobre la densidad mineral ósea. No existe información disponible de Budesonida/Formoterol Cipla a dosis más altas.

Si se piensa que un paciente presenta una insuficiencia suprarrenal consecuencia de la administración previa de corticoides sistémicos, se debe tener cuidado cuando se le cambie a el tratamiento con Budesonida/Formoterol Cipla.

Los beneficios clínicos que se consiguen con la budesonida inhalada generalmente minimizan la necesidad de administrar esteroides orales, aunque los pacientes que han recibido esteroides orales y cambian a la vía respiratoria pueden mantener el riesgo de aparición de insuficiencia suprarrenal durante un tiempo considerable. Después de la interrupción del tratamiento con esteroides orales, la recuperación puede requerir una cantidad considerable de tiempo, por lo tanto, los pacientes que han estado recibiendo tratamiento con esteroides orales que cambian a tratamiento con budesonida inhalada pueden permanecer en riesgo de presentar una disminución de la función suprarrenal durante un tiempo considerable. En tales circunstancias el funcionamiento del eje HPA debe ser controlado regularmente.

El tratamiento prolongado con altas dosis de corticosteroides inhalados, sobre todo dosis superiores a las recomendadas, también puede dar lugar a una insuficiencia suprarrenal clínicamente significativa. Por lo tanto, la administración adicional de corticosteroides sistémicos se debe considerar 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 se pueden observar en una crisis suprarrenal aguda podrían ser un poco 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.

El tratamiento con esteroides sistémicos suplementarios o con budesonida inhalada no debe ser interrumpido bruscamente.

Durante el paso de un tratamiento oral a un tratamiento con Budesonida/Formoterol Cipla, generalmente se produce una disminución de los efectos sistémicos de los esteroides, que puede provocar la aparición de síntomas alérgicos o artríticos, tales como rinitis, eczema y dolor en los músculos y articulaciones.

Se debe iniciar un tratamiento específico para estas situaciones. Raramente puede sospecharse un efecto glucocorticoideo general insuficiente si aparecen síntomas tales como cansancio, cefaleas, náuseas y vómitos. En estos casos, en ocasiones es necesario un incremento temporal de la dosis de glucocorticoides orales.

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 aparece candidiasis orofaríngea, el paciente también deberá enjuagarse la boca con agua después de las inhalaciones a demanda.

Se debe evitar el tratamiento concomitante con itraconazol, ritonavir u otros inhibidores potentes de CYP3A (ver sección 4.5). Si esto no fuera posible, debe pasar el mayor tiempo posible entre la administración de medicamentos que interactúan entre sí. No se recomienda el tratamiento de mantenimiento y de alivio en pacientes tratados con inhibidores potentes del CYP3A.

Budesonida/Formoterol Cipla se debe administrar con precaución en pacientes con tirotoxicosis, feocromocitoma, diabetes mellitus, hipocalemia 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 en el tratamiento de pacientes con intervalo QTc prolongado, ya que el formoterol puede prolongar por sí solo este intervalo QTc.

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.

El tratamiento con dosis altas de agonistas β_2 -adrenérgicos puede producir hipocalemia potencialmente grave. La administración simultánea de agonistas β_2 -adrenérgicos con otros medicamentos que pueden inducir hipocalemia 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 asma inestable con un uso variable de broncodilatadores de acción rápida, en ataque grave agudo de asma, ya que la hipoxia puede aumentar el riesgo asociado, y en otras afecciones en las que aumente la probabilidad de aparición de hipocalemia. En estos casos se recomienda controlar los niveles séricos de potasio.

Como para todos los agonistas β_2 -adrenérgicos, se recomiendan controles adicionales de la glucemia en diabéticos

Alteraciones visuales

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.

Budesonida/Formoterol Cipla contiene Lactosa monohidrato (4,4 mg)/inhalación. Normalmente esa cantidad no causa problemas en pacientes intolerantes a la lactosa. El excipiente lactosa contiene pequeñas cantidades de proteínas de la leche, que pueden provocar reacciones alérgicas.

Población pediátrica

Se recomienda llevar a cabo un seguimiento 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 corticosteroide inhalado a la dosis mínima en la que se mantiene el control eficaz del asma, si es posible. Se deben sopesar los beneficios del tratamiento con corticosteroides frente a los posibles riesgos de la disminución del crecimiento. Además, se debe considerar derivar al paciente a un pediatra especialista en aparato respiratorio.

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, pero transitoria del crecimiento (aproximadamente 1 cm). Esto ocurre generalmente durante el primer año de tratamiento.

Neumonía en pacientes con EPOC

Se ha observado un aumento en la incidencia de neumonía, incluyendo neumonía que requiere hospitalización, en pacientes con EPOC tratados con corticoides inhalados. Hay cierta evidencia de la relación entre el riesgo de neumonía y el aumento de la dosis de esteroides pero los estudios no son concluyentes.

No hay evidencia clínica concluyente para las diferencias dentro de una clase de corticosteroides inhalados en la magnitud del riesgo de neumonía.

El médico debe supervisar el posible desarrollo de neumonía en pacientes con EPOC ya que las características clínicas de este tipo de infecciones se solapan con los síntomas de las exacerbaciones de EPOC.

Los factores de riesgo de la neumonía en pacientes con EPOC incluyen ser fumador, edad avanzada, bajo índice de masa corporal (IMC) y EPOC grave.

4.5. Interacción con otros medicamentos y otras formas de interacción

Interacciones farmacocinéticas

Los inhibidores potentes del CYP3A4 (p. ej., ketoconazol, itraconazol, voriconazol, posaconazol, claritromicina, telitromicina, nefazodona e inhibidores de la proteasa del VIH) pueden incrementar considerablemente los niveles plasmáticos de budesonida, y se debe evitar su uso concomitante. Si esto no es posible, el intervalo de tiempo entre la administración del inhibidor y la budesonida debe ser lo más largo posible (ver sección 4.4). No se recomienda el uso de Budesonida/Formoterol Cipla para el tratamiento de mantenimiento y a demanda en pacientes en tratamiento con inhibidores potentes del CYP3A4.

La administración una vez al día de 200 mg de ketoconazol, potente inhibidor del CYP3A4, aumentó los niveles plasmáticos de budesonida administrada concomitantemente por vía oral (dosis única de 3 mg) un promedio de 6 veces. Cuando el ketoconazol se administró 12 horas después de la budesonida el promedio del aumento fue solamente de 3 veces, lo que demuestra que la separación de los tiempos de administración puede reducir el incremento de los niveles plasmáticos de budesonida. 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 µg), se puede producir un marcado aumento de los niveles plasmáticos (una media de 4 veces).

Interacciones farmacodinámicas

Los bloqueantes β -adrenérgicos pueden reducir o inhibir el efecto del formoterol. Por tanto, Budesonida/Formoterol Cipla no se debe administrar junto con bloqueantes β -adrenérgicos (incluidos los colirios), a menos que su uso esté justificado.

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

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

El tratamiento concomitante con inhibidores de la monoaminoxidasa, incluidos los medicamentos con propiedades similares, como la furazolidona y la procarbazona, puede provocar reacciones de hipertensión.

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

El uso concomitante de otros β -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 beta2-agonistas 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 medicamentos indicados en el tratamiento del asma.

Población pediátrica

Los estudios de interacción se han realizado sólo en adultos.

4.6. Fertilidad, embarazo y lactancia

Embarazo

No se dispone de datos clínicos sobre la administración de budesonida/formoterol o al tratamiento simultáneo de budesonida y formoterol durante el embarazo. Los datos obtenidos en un estudio del 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 medicamento 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 expuestos. En estudios en animales, los glucocorticoides han producido

malformaciones (ver sección 5.3), pero no es probable que esto sea relevante para humanos tratados con 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.

Solo se debería utilizar Budesonida/Formoterol Cipla durante el embarazo cuando los beneficios superen los riesgos potenciales. Se debe utilizar la dosis mínima eficaz de budesonida necesaria para mantener controlado el asma.

Lactancia

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

Fertilidad

No se dispone de datos sobre los posibles efectos de la budesonida en la fertilidad. En estudios sobre la reproducción en animales se ha observado cierta reducción de la fertilidad en ratas macho expuestas a dosis sistémicas elevadas de formoterol (ver sección 5.3).

4.7. Efectos sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas

La influencia de Budesonida/Formoterol Cipla sobre la capacidad para conducir o utilizar máquinas es nula o insignificante.

4.8. Reacciones adversas

Puesto que Budesonida/Formoterol Cipla contiene budesonida y formoterol, se puede producir el mismo perfil de reacciones adversas descritas por estos dos medicamentos. No se ha observado un incremento en la incidencia de reacciones adversas con la administración simultánea de ambos compuestos. Las reacciones adversas más frecuentes son las predecibles desde el punto de vista farmacológico con los tratamientos de los agonistas β_2 -adrenérgicos, como temblor y palpitations. Éstas suelen ser leves y por lo general desaparecen a los pocos días de iniciar el tratamiento.

Las reacciones adversas que se han asociado a budesonida o 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 ($< 1/10.000$) y frecuencia no conocida (no puede estimarse a partir de los datos disponibles).

Las frecuencias se obtuvieron de los datos de ensayos clínicos. La incidencia en el placebo no se tuvo en cuenta.

Tabla 1

Sistema de clasificación de órganos	Frecuencia	Reacción adversa
Infecciones e infestaciones	Frecuentes	Candidiasis orofaríngeas, neumonía (en pacientes con EPOC)

Trastornos del sistema inmunológico	Raras	Reacciones de hipersensibilidad inmediatas y retardada, p.ej., exantema, urticaria, prurito, dermatitis, angioedema y reacción anafiláctica
Trastornos endocrinos	Muy raras	Síndrome de Cushing, supresión adreanal, retraso del crecimiento disminución de la densidad mineral ósea
Trastornos del metabolismo y de la nutrición	Raras	Hipocalcemia
	Muy raras	Hiper glucemia
Trastornos psiquiátricos	Poco frecuentes	Agresividad, hiperactividad psicomotora, ansiedad y alteraciones del sueño
	Muy raras	Depresión y 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 cardiacos	Frecuentes	Palpitaciones
	Poco frecuentes	Taquicardia
	Raras	Arritmias cardíacas, p. ej., fibrilación auricular, taquicardia supraventricular y 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 inhalados. Si aparece candidiasis orofaríngea, el paciente también se debe enjuagar la boca con agua después de las inhalaciones a demanda.

En muy raras ocasiones, al igual que con otros tratamientos de inhalación, se puede producir broncoespasmo paradójico, afectando a menos de 1 de cada 10.000 personas, produciéndose un aumento inmediato de sibilancias y dificultad para respirar después de la administración. Un broncoespasmo paradójico responde a un broncodilatador inhalado de acción rápida y se debe tratar inmediatamente. Además, se debe suspender inmediatamente el tratamiento con Budesonida/Formoterol Cipla, el paciente debe ser evaluado y tratado con un tratamiento 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 administra por vía oral. Los posibles efectos sistémicos incluyen Síndrome de Cushing, características Cushingoides, supresión adrenal, retraso del crecimiento en niños y adolescentes, disminución de la densidad mineral ósea, cataratas y glaucoma. También se puede producir 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 corticosteroides inhalados (ver sección 4.4).

Notificación de sospechas de reacciones adversas

Es importante notificar 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: <https://www.notificaram.es>.

4.9. Sobredosis

Una sobredosis de formoterol puede producir efectos típicos de los agonistas de los receptores β_2 adrenérgicos: temblor, cefalea y palpitaciones. Los síntomas descritos en casos aislados fueron taquicardia, hiperglucemia, hipocalcemia, prolongación del intervalo QTc, arritmia, náuseas y vómitos. Puede estar indicado un tratamiento de soporte y sintomático. Una dosis de 90 microgramos administrados durante tres horas a pacientes con obstrucción bronquial aguda no produjo problemas de seguridad.

No se espera que la sobredosis aguda con budesonida, incluso a dosis excesivas, supongan un problema clínico. En caso de uso crónico en dosis excesivas, pueden aparecer efectos sistémicos de los glucocorticosteroides, como hipercorticismismo y supresión adrenal.

Si fuera preciso suspender el tratamiento con Budesonida/Formoterol Cipla por sobredosis del componente de formoterol del medicamento, se debe contemplar la instauración de un tratamiento adecuado con corticoides inhalados.

5. PROPIEDADES FARMACOLÓGICAS

5.1. Propiedades farmacodinámicas

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

Código ATC: R03AK07

Mecanismo de acción y efectos farmacodinámicos

Budesonida/Formoterol Cipla contiene formoterol y budesonida, que poseen modos de actuación distintos y muestran efectos aditivos en cuanto a reducción de las exacerbaciones del asma. Las propiedades específicas de la budesonida y del formoterol permiten usar la combinación tanto para la terapia de mantenimiento y de alivio, como para la terapia de mantenimiento del asma.

Budesonida

La budesonida es un glucocorticosteroide que, mediante su uso por vía inhalatoria, ejerce una acción antiinflamatoria dependiente de la dosis en las vías respiratorias, lo que produce una reducción de los síntomas y un menor número de exacerbaciones del asma. La budesonida inhalada causa menos reacciones adversas 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 β_2 adrenérgicos, cuya inhalación, provoca una relajación rápida y de acción prolongada de la musculatura lisa bronquial en pacientes con obstrucción reversible de las vías respiratorias. El efecto broncodilatador es dependiente de la dosis y se inicia a los 1 y 3 minutos tras la inhalación. La duración del efecto es de al menos 12 horas después de administrar una dosis única.

Eficacia clínica y seguridad

Asma

Eficacia clínica de la terapia de mantenimiento con budesonida/formoterol

Los estudios clínicos realizados en adultos indican que la adición de formoterol a la budesonida mejoró los síntomas de asma y la función pulmonar, además de reducir las exacerbaciones del asma. En dos estudios de 12 semanas de duración, el efecto de budesonida/formoterol sobre la función pulmonar fue el mismo que el de la combinación no fija de budesonida y formoterol, y mayor que el de la budesonida sola. En todos los grupos de tratamiento se utilizó un agonista de los receptores β_2 adrenérgicos de acción corta a demanda. No se produjo ningún signo de que el efecto antiasmático se perdiera con el paso del tiempo.

Se llevaron a cabo dos estudios pediátricos de 12 semanas de duración en los cuales se trató a 265 niños de 6 a 11 años de edad con una dosis de mantenimiento de budesonida/formoterol (2 inhalaciones de 80 microgramos/4,5 microgramos/inhalación dos veces al día) y un agonista de los receptores β_2 adrenérgicos de acción corta a demanda. En ambos estudios mejoró el funcionamiento pulmonar y el tratamiento fue bien tolerado en comparación con la dosis correspondiente de budesonida sola.

Eficacia clínica de la terapia de mantenimiento y a demanda con budesonida/formoterol

En 5 estudios clínicos doble ciego de eficacia y seguridad de 6 o 12 meses de duración se incluyeron un total de 12.076 pacientes asmáticos (4.447 aleatorizados a un tratamiento de mantenimiento y a demanda para el alivio de los síntomas con budeso

nida/formoterol. Como requisito los pacientes debían presentar síntomas a pesar de utilizar glucocorticosteroides 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 produjo una reducción estadística y clínicamente significativa de las exacerbaciones graves. Se incluyó una comparación de budesonida/formoterol a la dosis mayor de mantenimiento con terbutalina como tratamiento a demanda (estudio 735), y budesonida/formoterol 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 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 Visión global de las exacerbaciones graves en los estudios clínicos

Nº. de estudio Duración	Grupos de tratamiento	n	Exacerbaciones graves ^a	
			Episodios	Episodios/ paciente- años
Estudio 735 6 meses	Budesonida/formoterol 160/4,5 µg 2 veces al día + a demanda	1.103	125	0,23^b
	Budesonida/formoterol 320/9 µg 2 veces al día + terbutalina 0,4 mg a demanda	1.099	173	0,32
	Salmeterol/fluticasona 2 x 25/125 µg 2 veces al día + terbutalina 0,4 mg a demanda	1.119	208	0,38
Estudio 734 12 meses	Budesonida/formoterol 160/4,5 µg 2 veces al día + a demanda	1.107	194	0,19^b
	Budesonida/formoterol 160/4,5 µg 2 veces al día+ formoterol 4,5 mg a demanda	1.137	296	0,29
	Budesonida/formoterol 160/4,5 µg 2 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 (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 ensayos mencionados anteriormente y un estudio adicional utilizando una dosis de mantenimiento alta de 160/4,5 microgramos, 2 inhalaciones, dos veces al día. Estas valoraciones 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 terapia de mantenimiento y a demanda con budesonida/formoterol fue limitado, y este uso fue infrecuente.

En otros 2 estudios con pacientes que solicitaron atención médica debido a síntomas agudos de asma, budesonida/formoterol proporcionó un alivio rápido y eficaz de la broncoconstricción similar al de salbutamol y formoterol.

EPOC

En dos estudios de doce meses en pacientes con EPOC de moderada a grave, se evaluó el efecto sobre la función pulmonar y la tasa de exacerbaciones (definido como cursos de esteroides orales y/o cursos de antibióticos y/o hospitalizaciones). El criterio de inclusión para ambos estudios fue un valor del FEV₁ pre-broncodilatador inferior al 50% del normal. En el momento de inclusión en los ensayos, la mediana del FEV₁ post-broncodilatador era del 42% del normal.

El número promedio de exacerbaciones por año (tal como se ha definido anteriormente) mostró una reducción significativa con budesonida/formoterol en comparación con el tratamiento con formoterol solo o placebo (tasa media de 1,4 en comparación con 1,8-1,9 en el grupo placebo/formoterol). El número medio

de días con tratamiento corticoide oral por paciente durante los 12 meses, se redujo ligeramente en el grupo tratado con budesonida/formoterol (7-8 días/paciente/año comparado con 11-12 y 9-12 días en los grupos placebo y formoterol respectivamente). En cuanto a los cambios en los parámetros de la función pulmonar, tales como FEV₁, el tratamiento con budesonida/formoterol no fue superior al tratamiento con formoterol solo.

5.2. Propiedades farmacocinéticas

Absorción

La combinación a dosis fija de budesonida y formoterol y los correspondientes monocomponentes han demostrado bioequivalencia con respecto a la exposición sistémica de budesonida y formoterol, respectivamente. A pesar de ello, se observó un pequeño aumento de la supresión de cortisol tras la administración de la combinación a dosis fija en comparación con los productos por separado, aunque se considera que la diferencia no afecta a la seguridad clínica del producto.

No se evidenciaron interacciones farmacocinéticas entre la budesonida y el formoterol.

Los parámetros farmacocinéticos de la budesonida y el formoterol por separado y los de la combinación a dosis fija, son comparables. Para la budesonida, el AUC fue ligeramente mayor, su tasa de absorción más rápida y su C_{max} más alta tras la administración de la dosis fija. Para el formoterol, la C_{max} fue similar después de la administración de la combinación fija. La budesonida inhalada se absorbe rápidamente y la C_{max} se alcanza a los 30 minutos de la inhalación. En estudios, se ha observado que después de la inhalación a través del inhalador de polvo, entre el 32% y el 44% de la dosis liberada se deposita en los pulmones. La biodisponibilidad sistémica es de aproximadamente el 49% de la dosis liberada. Cuando se administra una misma dosis, la deposición pulmonar en niños de 6 a 16 años permanece dentro del mismo rango que en adultos. Aunque no se han determinado las concentraciones plasmáticas resultantes.

El formoterol inhalado se absorbe rápidamente, y la C_{max} se alcanza a los 10 minutos después de la inhalación. En estudios se ha observado que después de la inhalación a través del inhalador de polvo entre el 28% y el 49% de la dosis liberada se deposita en los pulmones. La biodisponibilidad sistémica es de aproximadamente el 61% de la dosis liberada.

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 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 vida media 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 una vida media tras la administración intravenosa de 4 horas.

No se tienen datos de la farmacocinética de budesonida o formoterol en niños ni 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 observada en estudios en animales tras la administración de budesonida y formoterol, en combinación o por separado, consistió en efectos asociados a una actividad farmacológica exagerada.

En estudios de reproducción con animales, se ha observado que los corticosteroides como la budesonida provocan malformaciones (fisura palatina o malformaciones esqueléticas). Sin embargo, estos resultados experimentales en animales no parecen ser relevantes para los seres humanos a las dosis recomendadas. Los estudios de reproducción en animales tratados con formoterol han mostrado cierta reducción de la fertilidad en ratas macho tras una exposición sistémica elevada y pérdidas de implantación, así como menor supervivencia posnatal temprana y peso al nacer con exposiciones sistémicas considerablemente más altas de las alcanzadas durante el uso clínico. Sin embargo, estos resultados experimentales en animales no parecen ser relevantes para los seres humanos.

6. DATOS FARMACÉUTICOS

6.1. Lista de excipientes

Lactosa monohidrato (que contiene proteínas de la leche)

6.2. Incompatibilidades

No procede.

6.3. Periodo de validez

2 años.

6.4. Precauciones especiales de conservación

No conservar a temperatura superior a 30 °C

6.5. Naturaleza y contenido del envase

Inhalador de plástico de color rojo/blanco que contiene un blíster de OPA/Al/PVC-Al con 60 dosis pre-medidas de polvo mezclado.

Tamaños de envase: 1, 2 y 6 inhaladores, cada uno con 60 dosis.

Puede que solamente estén comercializados algunos tamaños de envase.

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

Cipla Europe NV
De Keyserlei 58-60, Box-19, 2018
Amberes. Bélgica

8. NÚMERO(S) DE AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

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

Octubre 2018

10. FECHA DE LA REVISIÓN DEL TEXTO

Febrero 2023

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/>