

INFORME DE EVALUACIÓN

COMITÉ DE EVALUACIÓN DE NUEVOS MEDICAMENTOS

Principio activo:	ASOCIACIÓN BUDESONIDA+FORMOTEROL
Nombre Comercial y presentación:	SYMBICORT® Turbuhaler® 160/4,5microgramos/dosis, polvo para inhalación. 120 dosis. Precio 70,84€.(Astra Zeneca)
Condiciones de dispensación:	Con receta médica.
Fecha de comercialización:	Septiembre 2001
Fecha evaluación:	Octubre 2002

INDICACIONES APROBADAS (1).

La asociación budesonida+formoterol (B+F) está indicada en el tratamiento habitual del asma, cuando se considere adecuado combinar un corticoide inhalado y un beta agonista de acción larga:

- pacientes que no estén controlados adecuadamente con corticoides inhalados y con β_2 -agonistas inhalados de acción corta "a demanda".
- pacientes que estén adecuadamente controlados con corticoides inhalados y con β_2 -agonistas de acción larga.

Nota: B+F no está recomendada en el tratamiento inicial del asma.

COMPOSICIÓN CUALITATIVA Y CUANTITATIVA(1).

La asociación B+F actualmente comercializada 160/4,5 μg /dosis, polvo para inhalación libera la misma cantidad de budesonida y formoterol que los monoproductos Turbuhaler correspondientes, es decir, budesonida 200 μg /dosis (cantidad dosificada) y formoterol 6 μg /dosis (cantidad dosificada) que equivalen a una dosis liberada de 160 μg /dosis de budesonida y de 4,5 μg /dosis de formoterol (1).

Este doble modo de expresión refleja la aplicación de las recomendaciones actuales de la Agencia Europea del Medicamento (EMEA) en materia de etiquetado (2,3).

POSOLOGÍA Y FORMA DE ADMINISTRACIÓN (1).

Cuando se inicia un tratamiento con productos en combinación, **las dosis de sus componentes deberían individualizarse y ajustarse en función de la gravedad de la enfermedad.** Es decir, **si un paciente precisa dosis diferentes a las contenidas en la asociación, se le debe prescribir un β -agonista y/o corticoide inhalado por separado, a la dosis necesaria.**

La dosis debería ser la mínima necesaria para controlar los síntomas. Cuando se mantenga el control de los síntomas con la dosis mínima recomendada, el paso siguiente sería probar con un corticoide inhalado sólo.

Las dosis recomendadas en adultos y adolescentes (de 12 años en adelante): 1-2 inhalaciones, dos veces al día.

Es importante instruir al paciente para el uso correcto del Turbuhaler.

EFICACIA CLÍNICA.

Existen dos ensayos publicados en los que se compara la asociación budesonida+formoterol administrada en un único inhalador, frente a la administración de ambos fármacos en inhaladores separados.

En el primero de ellos, ambos tratamientos fueron bien tolerados no habiendo diferencias significativas en términos de seguridad y eficacia (4).

En el segundo de ellos, los resultados obtenidos indican que: en comparación con el menor beneficio obtenido en el grupo que sólo recibía budesonida, el grupo tratado con la asociación B+F y el grupo al que se le administraba ambos fármacos de forma concomitante en inhaladores separados mostraban una mejora similar en el flujo espiratorio máximo (FEM) diurno y en la mejora de los síntomas, y una menor utilización de la medicación de rescate(5,6).

Ninguno de los ensayos aporta datos relacionados con el cumplimiento.

Por otra parte, en el único ensayo clínico publicado que compara el inicio de la acción de la asociación budesonida+formoterol frente a la otra asociación comercializada actualmente fluticasona+salmeterol; se observaron diferencias significativas en el Volumen Expiratorio Forzado en 1 segundo (VEF_1) de los dos tratamientos frente a placebo, siendo más rápido el comienzo de acción con la asociación budesonida+formoterol (7). Teniendo en cuenta el pequeño tamaño del ensayo (únicamente 30 pacientes), la realidad de esta diferencia no está demostrada (2). Además la diferencia en este parámetro no se considera relevante en el tratamiento de fondo del asma.

SEGURIDAD(1).

Reacciones adversas: La asociación budesonida+formoterol puede producir el mismo perfil de reacciones adversas que 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 son una extensión del efecto farmacológico de los β_2 -agonistas, como temblor y palpitaciones, que suelen ser leves y habitualmente desaparecen a los pocos días de iniciar el tratamiento.

Las reacciones adversas que se han asociado a budesonida y formoterol son las siguientes:

- **Habituales (>1/100):** cefalea, palpitaciones, temblor, candidiasis orofaríngea, irritación leve de garganta, tos, ronquera.
- **No habituales:** taquicardia, calambres musculares, agitación, inquietud, nerviosismo, náuseas, mareo, alteraciones del sueño
- **Raras (<1/1000):** exantema, urticaria, prurito, broncoespasmo.
- **Muy raras:** algunas pueden ser potencialmente graves. Budesonida: depresión, alteración del comportamiento, hipofunción de la glándula adrenal, dermatitis, angioedema, broncoespasmo y hematomas. Formoterol: angor, hiperglucemia, alteraciones del gusto, variaciones de la presión arterial.

En casos muy raros se puede producir broncoespasmo paradójico, como sucede con otros tratamientos inhalados.

Con la administración de otros β_2 -agonistas, se han comunicado arritmias cardíacas como fibrilación auricular, taquicardia supraventricular y extrasístoles.

Advertencias y precauciones (1):

- Cuando se quiera interrumpir el tratamiento, se recomienda reducir gradualmente la dosis.
- No se dispone de datos sobre el uso de esta asociación en el tratamiento del ataque agudo de asma, por lo que se debe aconsejar a los pacientes que tengan siempre disponible su medicación de rescate.
- No se debe iniciar tratamiento con esta asociación durante un episodio de exacerbación del asma.
- Debe administrarse con precaución en pacientes con tirotoxicosis, feocromocitoma, diabetes mellitus, hipopotasemia 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 QT_C prolongado, ya que formoterol puede también prolongar este intervalo.
- El tratamiento con dosis altas de β_2 -agonistas puede producir hipopotasemia potencialmente grave que se puede agravar por la administración simultánea de otros medicamentos que reducen el potasio.
- Es importante instruir al paciente para el uso correcto del Turbuhaler.
- La especialidad comercializada actualmente contiene lactosa (< 1mg/inhalación), pero normalmente no causa problemas a las personas con intolerancia a la lactosa.

Utilización en grupos especiales (1).

Niños menores de 12 años: No se recomienda su uso, al no haberse estudiado su eficacia y seguridad en niños.

No es necesario ajustar la dosis en ancianos.

No se dispone de datos sobre el empleo de esta asociación en pacientes con insuficiencia hepática o renal.

No se dispone de datos sobre el empleo de esta asociación o del tratamiento simultáneo de formoterol y budesonida durante el embarazo. Sólo se debería utilizar la asociación cuando los beneficios superen los riesgos potenciales.

Interacciones (1).

Debe evitarse el tratamiento concomitante con ketoconazol u otros inhibidores potentes del CYP3A4, ya que es probable que aumenten los niveles plasmáticos de budesonida.

Los bloqueantes β -adrenérgicos pueden reducir o inhibir el efecto del formoterol. Esta asociación no debe administrarse con dichos fármacos (incluyendo colirios), salvo que su uso esté justificado.

La administración simultánea de quinidina, disopiramida, procainamida, fenotiazinas, antihistamínicos, IMAOs y antidepressivos tricíclicos puede prolongar el intervalo QT_C y aumentar el riesgo de arritmias ventriculares.

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

La administración simultánea con IMAOs, y medicamentos con propiedades similares como furazolidona y procarbazona, pueden provocar hipertensión.

CONCLUSIÓN.

La asociación budesonida+formoterol en un único dispositivo ha demostrado ser tan eficaz como el uso de los dispositivos de budesonida y formoterol por separado.

Los ensayos publicados comparando la administración en un único inhalador o en dos inhaladores separados, concluyen que la eficacia y seguridad son comparables. La supuesta ventaja que presenta la asociación budesonida+formoterol es la administración simultánea de la dosis, aunque no existen datos que indiquen que la administración en un mismo inhalador mejore el cumplimiento del tratamiento.

Por otra parte, la asociación a dosis fijas hace que el ajuste individualizado de la dosis no se pueda realizar de forma tan precisa como tras la administración de ambos fármacos por separado. Además es importante señalar que con la presentación comercializada actualmente, la dosis máxima de budesonida que se puede alcanzar es de 800 $\mu\text{g}/\text{día}$.

FRASE RESUMEN: “”Continuar utilizando el tratamiento considerado actualmente de elección por su igualdad en términos de eficacia, seguridad y pauta posológica respecto al nuevo medicamento”.

CALIFICACIÓN: "NO APORTA NADA NUEVO"

BIBLIOGRAFÍA.

1. Ficha técnica de SYMBICORT® (Laboratorio Astra Zeneca).
2. Budésonide + formotérol (Symbicort® Turbuhaler®. Nouvelle association: pas de progrès dans la prise en charge de l'asthme. Rev Préscrip. 2002;22:334.
3. Médicaments de l'asthme: faire face à la pagaille. Rev Préscrip. 2002;22:351-55.
4. Rosenhall L, Heinig JH, Lindqvist A, Leegaard J, Stahl E and Bergqvist PBF. Budesonide/formoterol (Symbicort®) is well tolerated and effective in patients with moderate persistent asthma. Int J Clin Pract 2002;56(6):427-33.
5. Zetterström O, Buhl R, Melleme H, Perpiñá M, Hedman J, O'Neill S et al. Improved asthma control with budesonide/formoterol in a single inhaler, compared with budesonide alone. Eur Respir J 2001; 18:262-8.
6. Seretide® and Symbicort® in asthma management. DTB 2002;40(8): 62-64.
7. Palmqvist M, Arvidsson P, Beckman O, Peterson S, Lötvall J. Onset of bronchodilation of budesonide/formoterol vs. salmeterol/fluticasone in single inhalers. Pulm Pharmacol Ther 2001; 14(1):29-34.

Ensayos que comparan la asociación budesonida/ formoterol en un único inhalador frente a inhaladores separados.

REFERENCIA	DISEÑO Y OBJETIVO	TRATAMIENTO	RESULTADOS	COMENTARIOS
<p>Rosenhall L et al. Int J Clin Pract 2002;56:427-33. (5)</p> <p>Puntuación Escala Jadad: 3 puntos</p>	<p>Ensayo aleatorizado , abierto y de 6 meses de duración</p> <p>Objetivo primario: comparar la seguridad de la asociación budesonida+formoterol (160/4,5µg) X 2 inhalaciones/12h frente a la administración de los mismos productos y a las mismas dosis por separado.</p> <p>End point primario: Seguridad: efectos adversos, signos vitales y valores de laboratorio.</p> <p>Objetivo secundario: Evaluar la eficacia.</p> <p>End point secundario</p> <p>Eficacia: tests de espirometría, el Mini Cuestionario de Calidad de Vida del Asma (MiniAQLQ) y Cuestionario de Control del Asma (ACQ)</p> <p>Criterios de inclusión: pacientes ≥18 años, con diagnóstico de asma crónica(duración mínima de 6 meses) y con un VEF₁ ≥50% del valor previsto normal, que requerían tratamiento con corticosteroide inhalado (400-1200µg).</p> <p>Criterios de exclusión: Pacientes con: asma inestable; en tratamiento con antagonistas de leucotrienos, cromoglicanos, broncodilatadores orales y anticolinérgicos orales; con desórdenes cardiovasculares severos o en terapia con β-bloq.</p>	<p>586 pacientes con asma moderada persistente:</p> <ul style="list-style-type: none"> - Budesonida+formoterol (160/4,5µg) 2 inhalaciones 2 veces al día (n=390). - budesonida más formoterol 2 inhalaciones 2 veces al día (160/4,5µg) (inhaladores separados) (n=190). <p>Efectos adversos que aparecen más comúnmente en cada grupo:</p> <ul style="list-style-type: none"> - Infección respiratoria (35,7% y 30,6%) - Infección viral (10,0% y 8,7%) - Bronquitis (5,9 y 7,7%) - Faringitis (6,4% y 4,1%) - Dolor de cabeza (5,9% y 4,6%) - Sinusitis (4,9 y 6,1%) - Temblor (4,1% y 4,6%) - Rinitis (4,9% y 2,6%) - Ronquera (4,6% y 2,0%) - Dolor de espalda (3,1% y 2,0%) 	<p>Seguridad</p> <p>Durante los 6 meses de tratamiento, fue notificado al menos un efecto adverso en la mayoría de los paciente tratados con budesonida+formoterol (77%) y con budesonida más formoterol (69%). Tras el ajuste para las diferencias en la exposición total al tratamiento, el número de efectos adversos era similar (0,009 frente 0,008 por día de tratamiento, respectivamente).</p> <p>Ambos tratamientos fueron bien tolerados y en conjunto no había diferencias clínicamente importantes entre los dos grupos de tratamiento en cuanto a la proporción, naturaleza o intensidad de los efectos adversos.</p> <p>Se notificaron 18 efectos adversos serios (13 y 5 en cada grupo). Aunque todos menos uno fueron considerados por el investigador como no relacionados al tratamiento.</p> <p>Eficacia</p> <p>El aumento de la VEF₁ era del 5-6% en ambos grupos con respecto a la situación de partida. La proporción de pacientes que experimentaron exacerbaciones de asma (15 y 14% respectivamente) y pacientes que abandonaron el estudio debido a estas exacerbaciones (2,3 y 3,1%) fue similar en ambos grupos. No había diferencias significativas entre grupos en los cuestionarios específicos de enfermedad. Las exacerbaciones del asma ocurrían con menor frecuencia en ambos grupos. Las tasas de abandono eran comparables en ambos grupos (p=0,085).</p>	<p>Conclusión:</p> <p>La asociación budesonida+formoterol en un único inhalador era tan efectivo como en inhaladores separados.</p> <p>Análisis por intención de tratar.</p>

REFERENCIA	DISEÑO Y OBJETIVO	TRATAMIENTO	RESULTADOS	COMENTARIOS
<p>Zetterström O et al. et al. Chest 2000; 117:542-50. (6)</p> <p>Puntuación Escala Jadad: 4 puntos</p>	<p>Ensayo multicéntrico, aleatorizado, doble ciego y doble enmascaramiento de 12 semanas de duración</p> <p>Objetivo primario: comparar la eficacia de un inhalador único (budesonida+formoterol) frente a budesonida sola. Se incluye por seguridad un grupo control y para comparar la eficacia de budesonida más formoterol en inhaladores separados frente a budesonida sola.</p> <p>End point primario: Cambio en el PEF medio matinal</p> <p>Criterios de inclusión: Pacientes ≥ 18 años: en tratamiento diario con glucocorticoides inhalados $\geq 500\mu\text{g}$ durante ≥ 30 días antes de entrar en el ensayo; con un FEV₁ 50-90% del valor previsto normal; con una reversibilidad de la línea basal $\geq 15\%$ tras inhalar terbutalina 1mg o salbutamol 0,4mg</p> <p>Criterios de exclusión: uso de glucocorticoides no inhalado durante los 30 días anteriores a la entrada en el estudio; infección respiratoria; asma estacional; deorden cardiovascular severo; terapia con β-bloqueantes; historia de tabaquismo fuerte (≥ 10 paquetes-año); embarazo o posibilidad de embarazo.</p>	<p>Fase inicial de 2 semanas de duración en la que los pacientes (n=405) seguían con su terapia habitual con glucocorticoides inhalados</p> <p>Posterior aleatorización (n=362) a uno de los siguientes grupos durante 12 semanas:</p> <ul style="list-style-type: none"> - budesonida - formoterol (160/4,5μg) 2 inhalaciones (n=123) - budesonida (200μg) más formoterol (4,5μg) 2 inhalaciones (160/4,5μg) (inhaladores separados) (n=115) - budesonida (200μg) (n=124) <p>Los tres grupos eran comparables en cuanto a los valores basales al inicio del estudio.</p> <p>El número, naturaleza e intensidad de efectos adversos fue similar en los tres grupos de tratamiento. El más notificado era el de infección respiratoria.</p> <p>Se notificaron 5 efectos adversos severos: 4 (0,03%) en el grupo del inhalador único y 1 (0,01%) en el grupo de budesonida solo. No se considero a ninguno de ellos como relacionado con el tratamiento.</p>	<p>Eficacia</p> <p>Se observaron aumentos estadísticamente significativos en el PEF matinal y nocturno con la terapia en un único inhalador (35,7 L*min⁻¹ y 24,8 L*min⁻¹) y en inhaladores separados (32,0 L*min⁻¹ y 22,3 L*min⁻¹), frente a budesonida sola (0,2 L*min⁻¹ y -3,7L*min⁻¹, respectivamente; p<0,01* en ambas comparaciones).</p> <p>También se observa una mejora en el control del asma en la disminución del riesgo de exacerbación de asma moderada , un 38% en el grupo del inhalador único y un 35% en el de inhaladores separados.</p>	<p>El estudio no está diseñado para detectar las diferencias entre ambos grupos de tratamiento con inhalador único y con inhaladores separados.</p> <p>Análisis por intención de tratar.</p> <p>* Este dato aparece en el artículo con tres valores distintos p<0,01; p<0,001; y p<0,0001</p>

Ensayo que compara la asociación budesonida/formoterol, a la asociación fluticasona/salmeterol

REFERENCIA	DISEÑO Y OBJETIVO	TRATAMIENTO	RESULTADOS	COMENTARIOS
<p>Palmqvist M et al. <i>Pulm Pharmacol & Ther</i> 2001; 14:29-34. (7)</p> <p>Puntuación Escala Jadad: 2 puntos</p>	<p>Ensayo aleatorizado, doble ciego, cruzado, controlado con placebo.</p> <p><u>Objetivo primario:</u> evaluar el inicio de la acción de la asociación budesonida+formoterol en un simple inhalador en comparación con fluticasona+salmeterol.</p> <p><u>End point primario:</u> Mejora en la FEV₁. (valor medio durante 15 minutos, valor a los 3 minutos de la inhalación y tiempo que tarda en aumentar un 15%)</p> <p><u>Criterios de inclusión:</u> pacientes entre 28-73 años, que mostraron un aumento del FEV₁ de al menos un 15% a los 30 min de administrarles 100µg de salbutamol, o después de una dosis adicional de 400µg de salbutamol 30 minutos más tarde.</p>	<p>30 Pacientes realizan 4 visitas, separadas al menos 72 horas, en las que inhalan con un:</p> <ul style="list-style-type: none"> - placebo - budesonida+formoterol (160/4,5µg) 1 inhalación - budesonida+formoterol (160/4,5µg) 2 inhalaciones. - Salmeterol+fluticasona (50/250µg) 	<p>Se observaron efectos significativos en el FEV₁ con todos los tratamientos activos comparados con placebo, con el mayor efecto medio con las dos inhalaciones de budesonida+formoterol.</p> <p>Tanto una como dos inhalaciones con budesonida - formoterol (160/4,5µg) provocaban un inicio de acción significativamente más rápido de la mejora del FEV₁ (valor medio durante 15 minutos, valor a los 3 minutos de la inhalación) comparado con salmeterol+fluticasona (50/250µg).</p> <p>No se observaron diferencias significativas entre salmeterol+fluticasona y placebo en la FEV₁ a los tres minutos de la inhalación.</p>	<p>El diseño me parece un poco raro. ¿Son suficientes 72 horas entre las inhalaciones para que no se vean influenciadas unas con las otras?</p> <p>Curiosamente el FEV₁ medio base va aumentando:</p> <ul style="list-style-type: none"> - 2,47 l (SD 0,12) en el día del placebo. - 2,49 l (0,12) el día de 1 inhalación con budesonida+formoterol - 2,50 l (0,13) el día de 2 inhalaciones con budesonida+formoterol - 2,54 l (0,12) el día de salmeterol+fluticasona <p>El parámetro medido no es relevante en el tratamiento de fondo del asma.</p>

