

1. NOMBRE DEL MEDICAMENTO. Brilique 60 mg comprimidos recubiertos con película. Brilique 90 mg comprimidos recubiertos con película. Brilique 90 mg comprimidos bucodispersables. **2. COMPOSICIÓN CUALITATIVA Y CUANTITATIVA.** Cada comprimido contiene 60 mg o 90 mg de ticagrelor. Brilique contiene menos de 1 mmol de sodio (23 mg) por dosis, es decir, es esencialmente 'exento de sodio'. Para consultar la lista completa de excipientes, ver sección 6.1.

3. FORMA FARMACÉUTICA. Brilique 60 mg comprimidos recubiertos con película: Comprimidos redondos, biconvexos, de color rosa, marcados con '60' sobre una 'T' en una cara y lisos por la otra. Brilique 90 mg comprimidos recubiertos con película: Comprimidos redondos, biconvexos, de color amarillo, marcados con '90' sobre una 'T' en una cara y lisos por la otra. Brilique 90 mg comprimidos bucodispersables: Comprimidos bucodispersables redondos, planos, con bordes biselados, de color blanco a rosa pálido, marcados con '90' sobre una 'T' en una cara y lisos por la otra. **4. DATOS CLÍNICOS.**

4.1 Indicaciones terapéuticas. Brilique, administrado conjuntamente con ácido acetilsalicílico (AAS), está indicado para la prevención de acontecimientos aterotrombóticos en pacientes adultos con - síndromes coronarios agudos (SCA) o antecedentes de infarto de miocardio (IM) y alto riesgo de desarrollar un acontecimiento aterotrombótico (ver las secciones 4.2 y 5.1). **4.2 Posología y forma de administración.** **Posología.** Los pacientes tratados con Brilique deben tomar también una dosis baja de mantenimiento de AAS de 75 150 mg, diariamente, a menos que esté expresamente contraindicado. **Síndromes coronarios agudos.** El tratamiento con Brilique debe iniciarse con una única dosis de carga de 180 mg (dos comprimidos de 90 mg), para continuar con 90 mg dos veces al día. Se recomienda continuar el tratamiento con Brilique 90 mg dos veces al día durante 12 meses en pacientes con SCA a menos que la interrupción esté clínicamente indicada (ver sección 5.1). **Antecedentes de infarto de miocardio.** Brilique 60 mg dos veces al día es la dosis recomendada cuando se requiere tratamiento ampliado para pacientes con antecedentes de IM de hace al menos un año y alto riesgo de un acontecimiento aterotrombótico (ver sección 5.1). El tratamiento se puede iniciar sin interrupción como terapia de continuación después del tratamiento inicial de un año con Brilique 90 mg u otro inhibidor del receptor de adenosín difosfato (ADP) en pacientes con SCA con un riesgo alto de sufrir un acontecimiento aterotrombótico. El tratamiento se puede iniciar también hasta 2 años desde el IM, o en el plazo de un año después de suspender el tratamiento previo con un inhibidor del receptor de ADP. Hay escasos datos de eficacia y seguridad de ticagrelor más allá de 3 años de tratamiento ampliado. Si fuera necesario un cambio de tratamiento, la primera dosis de Brilique se debe administrar 24 horas después de la última dosis del otro medicamento antiagregante plaquetario. **Dosis olvidada.** Deben evitarse también faltas en el tratamiento. El paciente que se olvide de tomar una dosis de Brilique, debe tomar sólo un comprimido (su siguiente dosis) a su hora habitual. **Poblaciones especiales.** **Pacientes de edad avanzada.** No es necesario ajustar la dosis en los pacientes de edad avanzada (ver sección 5.2). **Insuficiencia renal.** No es necesario ajustar la dosis en pacientes con insuficiencia renal (ver sección 5.2). **Insuficiencia hepática.** Ticagrelor no se ha estudiado en pacientes con insuficiencia hepática grave y su uso en estos pacientes está por lo tanto contraindicado (ver sección 4.3). Hay solo datos escasos disponibles en pacientes con insuficiencia hepática moderada. No se recomienda el ajuste de la dosis, pero ticagrelor se debe tomar con precaución (ver las secciones 4.4 y 5.2). No es necesario ajustar la dosis en los pacientes con insuficiencia hepática leve (ver sección 5.2). **Población pediátrica.** No se ha establecido la seguridad y eficacia de ticagrelor en niños menores de 18 años de edad. No hay datos disponibles. **Forma de administración.** Via oral. Brilique puede administrarse con o sin alimentos. Para los pacientes que no pueden tragar el(los) comprimido(s) entero(s), los comprimidos se pueden triturar en un polvo fino, mezclarse en medio vaso de agua y beberse inmediatamente. El vaso se debe enjuagar con medio vaso de agua adicional y beber el contenido. La mezcla también se puede administrar a través de una sonda nasogástrica (CH8 o mayor). Es importante lavar el interior de la sonda nasogástrica con agua después de la administración de la mezcla. **4.3 Contraindicaciones.** • Hipersensibilidad al principio activo o a alguno de los excipientes incluidos en la sección 6.1 (ver sección 4.8). • Hemorragia patológica activa. • Antecedentes de hemorragia intracranial (ver sección 4.8). • Insuficiencia hepática grave (ver las secciones 4.2, 4.4 y 5.2). • La administración concomitante de ticagrelor con inhibidores potentes de CYP3A4 (por ejemplo, ketoconazol, claritromicina, nefazodona, ritonavir y atazanavir), debido a que la co administración puede llevar a un aumento considerable en la exposición a ticagrelor (ver sección 4.5). **4.4 Advertencias y precauciones especiales de empleo.** **Riesgo de hemorragia.** El uso de ticagrelor en pacientes con alto riesgo conocido de hemorragia debe sopesarse frente a su beneficio en términos de prevención de acontecimientos aterotrombóticos (ver las secciones 4.8 y 5.1). Si está clínicamente indicado, ticagrelor debe emplearse con precaución en los siguientes grupos de pacientes: • Pacientes con propensión a las hemorragias (por ejemplo, debido a un traumatismo reciente, cirugía reciente, trastornos de coagulación, hemorragia digestiva activa o reciente). El uso de ticagrelor está contraindicado en pacientes con hemorragia patológica activa, en aquellos con antecedentes de hemorragia intracranial y en pacientes con insuficiencia hepática grave (ver sección 4.3). • Pacientes con administración concomitante de medicamentos que pueden aumentar el riesgo de hemorragia (por ejemplo, fármacos antiinflamatorios no esteroideos (AINE), anticoagulantes orales y/o fibrinolíticos) en el plazo de 24 horas para la administración de ticagrelor. La transfusión de plaquetas no revierte el efecto antiplaquetario de ticagrelor en voluntarios sanos y es poco probable que sea un beneficio clínico en pacientes con hemorragia. Dado que la administración concomitante de ticagrelor con desmopresina no redujo el tiempo de sangrado, es improbable que la desmopresina sea eficaz para el manejo de acontecimientos hemorrágicos clínicos (ver sección 4.5). El tratamiento antifibrinolítico (ácido aminocaproico o ácido tranexámico) y/o el tratamiento con factor recombinante VIIa pueden aumentar la hemostasia. El tratamiento con ticagrelor puede reanudarse después de haber identificado y controlado la causa de la hemorragia. **Cirugía.** Se debe advertir a los pacientes que informen a su médico y dentista de que están tomando ticagrelor antes de programar cualquier cirugía y antes de tomar cualquier medicamento nuevo. En los pacientes del estudio PLATO sometidos a un injerto de derivación de arteria coronaria (IDAC), ticagrelor presentó más hemorragias que clopidogrel cuando se interrumpió 1 día antes de la cirugía pero obtuvo una tasa de hemorragias graves similar a la de clopidogrel después de la interrupción del tratamiento 2 o más días antes de la cirugía (ver sección 4.8). Si un paciente va a someterse a una intervención quirúrgica programada y no se requiere un efecto antiagregante plaquetario, debe suspenderse el tratamiento con ticagrelor 5 días antes de la intervención (ver sección 5.1). **Pacientes con ictus isquémico previo.** Se puede tratar a los pacientes con SCA con ictus isquémico previo con ticagrelor hasta 12 meses (estudio PLATO). En PEGASUS, no se incluyeron pacientes con antecedentes de IM con ictus isquémico previo. Por tanto, a falta de datos, no se recomienda el tratamiento más allá de un año en estos pacientes. **Insuficiencia hepática.** El uso de ticagrelor está contraindicado en pacientes con insuficiencia hepática grave (ver las secciones 4.2 y 4.3). Hay experiencia limitada con ticagrelor en pacientes con insuficiencia hepática moderada, por tanto, se aconseja precaución en estos pacientes (ver las secciones 4.2 y 5.2). **Pacientes con riesgo de acontecimientos de bradicardia.** La monitorización electrocardiográfica con Holter ha mostrado un aumento en la frecuencia de pausas ventriculares, en su mayoría asintomáticas, durante el tratamiento con ticagrelor comparado con clopidogrel. Los pacientes con mayor riesgo de acontecimientos de bradicardia (es decir, pacientes sin marcapasos que presenten síndrome de disfunción de nódulo sinusal, bloqueo AV de 2º o 3º grado, o síncope relacionado con bradicardia) han sido excluidos de los estudios principales en los que se evaluó la seguridad y la eficacia de ticagrelor. Por consiguiente, debido a la experiencia clínica limitada, se recomienda administrar ticagrelor con precaución en esos pacientes (ver sección 5.1). Además, se debe tener precaución cuando se administre ticagrelor de forma concomitante con medicamentos conocidos por inducir bradicardia. Sin embargo, no se observó ninguna evidencia de reacciones adversas clínicamente significativas en el estudio PLATO tras la administración concomitante de uno o más medicamentos conocidos por inducir bradicardia (por ejemplo, 96% betabloqueantes, 33% antagonistas de los canales de calcio, diltiazem y verapamilo y 4% digoxina) (ver sección 4.5). Durante el subestudio Holter en PLATO, más pacientes presentaron pausas ventriculares ≥ 3 segundos con ticagrelor que con clopidogrel durante la fase aguda de su SCA. El aumento de pausas ventriculares detectadas mediante Holter con ticagrelor fue mayor en pacientes con insuficiencia cardíaca crónica (ICC) que en la población general del estudio durante la fase aguda de SCA, pero no después de un mes con ticagrelor, ni en comparación con clopidogrel. No se produjeron consecuencias clínicas adversas asociadas a dicho desequilibrio (incluyendo síncope o la implantación de un marcapasos) en esta población de pacientes (ver sección 5.1). **Disnea.** La disnea se notificó en pacientes tratados con ticagrelor. La disnea normalmente es de intensidad leve o moderada y a menudo desaparece sin necesidad de interrumpir el tratamiento. Los pacientes con asma/enfermedad pulmonar obstructiva crónica (EPOC) pueden presentar un aumento del riesgo absoluto de padecer disnea con ticagrelor. Ticagrelor debe emplearse con precaución en pacientes con antecedentes de asma y/o EPOC. No se ha determinado el mecanismo. Si un paciente informa sobre la aparición, prolongación o empeoramiento de la disnea, debe realizarse una investigación exhaustiva y, si no es tolerado, debe interrumpirse el tratamiento con ticagrelor. Para consultar más detalles, ver sección 4.8. **Aumentos de creatinina.** Los niveles de creatinina pueden aumentar durante el tratamiento con ticagrelor. No se ha determinado el mecanismo. Debe controlarse la función renal de acuerdo con la práctica médica habitual. En pacientes con SCA, se recomienda que también se controle la función renal un mes después de comenzar el tratamiento con ticagrelor, prestando especial atención a los pacientes ≥ 75 años, pacientes con insuficiencia renal moderada/grave y aquellos que estén recibiendo tratamiento concomitante con un antagonista del receptor de la angiotensina (ARA). **Aumento del ácido úrico.** Puede darse hiperuricemia

durante el tratamiento con ticagrelor (ver sección 4.8). Se aconseja tener precaución en pacientes con antecedentes de hiperuricemia o artritis gotosa. Como medida de precaución, no se recomienda el uso de ticagrelor en pacientes con nefropatía por ácido úrico. **Púrpura Trombocitopénica Trombótica (PTT).** Se ha notificado Púrpura Trombocitopénica Trombótica con el uso de ticagrelor muy raramente. Se caracteriza por trombocitopenia y anemia hemolítica microangiopática asociada con hallazgos neurológicos, disfunción renal o fiebre. PTT es una condición potencialmente mortal que requiere un tratamiento inmediato que incluya plasmaféresis. **Interferencia con el test de función plaquetaria para diagnosticar trombocitopenia inducida por heparina (TIH).** En el test de activación plaquetaria inducida por heparina (APH) para diagnosticar TIH, los anticuerpos anti-factor plaquetario 4/heparina en el suero del paciente activan las plaquetas de donantes sanos en presencia de heparina. Se han notificado resultados falsos negativos en el test de la función plaquetaria (para incluir, pero puede no limitarse al test de APH) para TIH en pacientes a los que se les ha administrado ticagrelor. Esto está relacionado con la inhibición del receptor-P2Y₁₂ en las plaquetas del donante sano en el test por ticagrelor en el suero/plasma del paciente. Se requiere información del tratamiento concomitante con ticagrelor para la interpretación de los tests de la función plaquetaria para TIH. En pacientes que han desarrollado TIH, se debe evaluar el beneficio-riesgo del tratamiento continuado con ticagrelor, teniendo en consideración el estado protrombótico de TIH y el aumento del riesgo de sangrado con el tratamiento concomitante de anticoagulante y ticagrelor. **Otros.** En función de la relación observada en PLATO entre la dosis de mantenimiento de AAS y la eficacia relativa de ticagrelor en comparación con clopidogrel, no se recomienda la administración concomitante de ticagrelor con dosis altas de mantenimiento de AAS (>300 mg) (ver sección 5.1). **Interrupción prematura.** La interrupción prematura de cualquier tratamiento antiagregante plaquetario, incluyendo Brilique, puede aumentar el riesgo de muerte cardiovascular (CV), IM o ictus debido a la enfermedad subyacente del paciente. Por lo tanto, se debe evitar la interrupción prematura del tratamiento. **4.5 Interacción con otros medicamentos y otras formas de interacción.** Ticagrelor es principalmente un sustrato del CYP3A4 y un inhibidor leve del CYP3A4. Ticagrelor también es un sustrato de la glucoproteína P (P-gp) y un inhibidor débil de la P-gp y puede aumentar la exposición a sustratos de la P-gp. **Efectos de medicamentos y otros productos sobre ticagrelor.** **Inhibidores del CYP3A4.** • Inhibidores potentes del CYP3A4 - La administración concomitante de ketoconazol y ticagrelor aumentó la C_{max} y el AUC del ticagrelor 2,4 y 7,3 veces, respectivamente. La C_{max} y el AUC del metabolito activo se redujeron en un 89% y un 56%, respectivamente. Cabe esperar que otros inhibidores potentes del CYP3A4 (claritromicina, nefazodona, ritonavir y atazanavir) tengan efectos similares y por tanto la administración concomitante de inhibidores potentes del CYP3A4 con ticagrelor está contraindicada (ver sección 4.3). • Inhibidores moderados del CYP3A4 - La administración concomitante de diltiazem y ticagrelor aumentó la C_{max} en un 69% y el AUC 2,7 veces, y redujo la C_{max} del metabolito activo en un 38%, sin cambios en el AUC. El ticagrelor no afectó a las concentraciones plasmáticas del diltiazem. Cabe esperar que otros inhibidores moderados del CYP3A4 (por ejemplo, amprenavir, aprepitant, eritromicina y fluconazol) tengan un efecto similar y pueden administrarse también conjuntamente con ticagrelor. • Se ha observado un incremento de 2 veces en la exposición de ticagrelor tras el consumo diario de grandes cantidades de zumo de pomelo (3x200 ml). No se espera que la magnitud de este aumento de la exposición sea clínicamente relevante para la mayoría de los pacientes. **Inductores del CYP3A4.** La administración concomitante de rifampicina y ticagrelor redujo la C_{max} y el AUC del ticagrelor en un 73% y un 86%, respectivamente. La C_{max} del metabolito activo no varió y el AUC se redujo en un 46%, respectivamente. Cabe esperar que otros inductores del CYP3A4 (por ejemplo, fenitoína, carbamazepina y fenobarbital) reduzcan también la exposición a ticagrelor. La administración concomitante de ticagrelor e inductores potentes del CYP3A4 puede disminuir la exposición y eficacia de ticagrelor, por tanto no se recomienda su uso concomitante con ticagrelor. **Ciclosporina (inhibidor de la P-gp y el CYP3A4).** La administración concomitante de ciclosporina (600 mg) con ticagrelor aumentó la C_{max} y el AUC de ticagrelor 2,3 veces y 2,8 veces, respectivamente. El AUC del metabolito activo aumentó en un 32% y la C_{max} disminuyó en un 15% en presencia de ciclosporina. No hay datos disponibles sobre el uso concomitante de ticagrelor con otros principios activos que también son inhibidores potentes de la P-gp e inhibidores moderados del CYP3A4 (por ejemplo, verapamilo, quinidina) que también pueden aumentar la exposición de ticagrelor. Si la asociación no puede evitarse, su uso concomitante debe realizarse con precaución. **Otros.** Los estudios clínicos de interacciones farmacológicas han revelado que la administración concomitante de ticagrelor y heparina, enoxaparina y AAS o desmopresina no tuvo ningún efecto sobre la farmacocinética de ticagrelor o su metabolito activo, ni sobre la agregación plaquetaria inducida por ADP en comparación con el ticagrelor solo. Si están clínicamente indicados, los medicamentos que alteran la hemostasis deberán ser usados con precaución en combinación con ticagrelor. En pacientes con SCA tratados con morfina, se ha observado una exposición retrasada y disminuida a inhibidores orales del P2Y₁₂, incluyendo ticagrelor y su metabolito activo (35% de reducción en la exposición a ticagrelor). Esta interacción puede estar relacionada con la reducción de la motilidad gastrointestinal y aplica a otros opioides. Se desconoce la relevancia clínica, pero los datos indican una potencial reducción de la eficacia de ticagrelor en pacientes a los que se les administra ticagrelor y morfina de manera concomitante. En pacientes con SCA, en los que no se puede suprimir la morfina y la inhibición rápida del P2Y₁₂ se considere crucial, se puede considerar el uso de un inhibidor de P2Y₁₂ parenteral. **Efectos de ticagrelor sobre otros medicamentos.** **Medicamentos metabolizados por CYP3A4.** • **Simvastatina.** - La administración concomitante de ticagrelor y simvastatina aumentó la C_{max} de la simvastatina en un 81% y el AUC en un 56%, y también aumentó la C_{max} del ácido de simvastatina en un 64% y el AUC en un 52%, con algunos casos individuales en los que aumentó 2 ó 3 veces. La administración concomitante de ticagrelor con dosis de simvastatina superiores a 40 mg diarios podría provocar reacciones adversas de la simvastatina y debe sopesarse frente a los beneficios potenciales. La simvastatina no afectó a las concentraciones plasmáticas del ticagrelor. Ticagrelor puede tener un efecto similar sobre la lovastatina. No se recomienda el uso concomitante de ticagrelor con dosis de simvastatina o lovastatina mayores de 40 mg. • **Atorvastatina.** - La administración concomitante de atorvastatina y ticagrelor aumentó la C_{max} del ácido de atorvastatina en un 23% y el AUC en un 36%. Se observaron incrementos similares en el AUC y la C_{max} de todos los metabolitos del ácido de atorvastatina. Esos incrementos no se consideran clínicamente significativos. • No se puede excluir un efecto similar sobre otras estatinas metabolizadas por CYP3A4. Los pacientes en PLATO que recibieron ticagrelor tomaron diversas estatinas, sin problemas asociados con la seguridad de la estatina en el 93% de la cohorte de PLATO que tomaban estos medicamentos. Ticagrelor es un inhibidor leve del CYP3A4. No se recomienda la administración concomitante de ticagrelor con sustratos del CYP3A4 con índices terapéuticos estrechos (por ejemplo, cisaprida y alcaloides del cornezuelo del centeno) ya que puede aumentar la exposición a estos medicamentos. **Sustratos de la P-gp (incluyendo la digoxina y ciclosporina).** La administración concomitante de ticagrelor aumentó la C_{max} de la digoxina en un 75% y el AUC en un 28%. Los niveles mínimos medios de digoxina aumentaron aproximadamente un 30% con la administración concomitante de ticagrelor con algunos aumentos máximos individuales de 2 veces. En presencia de digoxina, la C_{max} y el AUC de ticagrelor y su metabolito activo no se vieron afectados. Por consiguiente, se recomienda realizar los controles médicos y análisis clínicos pertinentes cuando se administren medicamentos dependientes de la P-gp con un índice terapéutico estrecho, como digoxina, de forma concomitante con ticagrelor. No hubo efecto de ticagrelor sobre los niveles de ciclosporina en sangre. No se ha estudiado el efecto de ticagrelor sobre otros sustratos de la P-gp. **Medicamentos metabolizados por CYP2C9.** La administración concomitante de ticagrelor y toltamida no alteró las concentraciones plasmáticas de ninguno de los dos medicamentos, lo que indica que el ticagrelor no es un inhibidor del CYP2C9 y, por tanto, es improbable que altere el metabolismo mediado por CYP2C9 de medicamentos como la warfarina y la toltamida. **Anticonceptivos orales.** La administración concomitante de ticagrelor y levonorgestrel y etinilestradiol aumentó la exposición a etinilestradiol aproximadamente en un 20%, pero no alteró la farmacocinética del levonorgestrel. No se prevé que la administración concomitante de ticagrelor con levonorgestrel y etinilestradiol tenga un efecto clínicamente relevante en la eficacia de los anticonceptivos orales. **Medicamentos conocidos por inducir bradicardia.** Debido a las observaciones de pausas ventriculares, en su mayoría asintomáticas, y bradicardia, se debe tener precaución cuando se administre ticagrelor de forma concomitante con medicamentos conocidos por inducir bradicardia (ver sección 4.4). Sin embargo, no se observó ninguna evidencia de reacciones adversas clínicamente significativas en el estudio PLATO tras la administración concomitante de uno o más medicamentos conocidos por inducir bradicardia (por ejemplo, 96% betabloqueantes, 33% antagonistas de los canales de calcio, diltiazem y verapamilo y 4% digoxina). **Otros tratamientos concomitantes.** En estudios clínicos, ticagrelor se administró en muchos casos junto con AAS, inhibidores de la bomba de protones, estatinas, betabloqueantes, inhibidores de la enzima convertidora de la angiotensina (ECA) y antagonistas de los receptores de la angiotensina, según fuera necesario para el tratamiento de enfermedades concomitantes a largo plazo, así como heparina, heparina de bajo peso molecular, inhibidores de GpIIb/IIIa por vía intravenosa, en tratamientos de corta duración (ver sección 5.1). No se observó ninguna evidencia de interacciones adversas clínicamente significativas con estos medicamentos. La administración concomitante de ticagrelor con heparina, enoxaparina o desmopresina no tuvo efecto en el tiempo de trombolipolisis parcial activado (TPA) y el tiempo de coagulación activado (TCA) ni la determinación del factor Xa. Sin embargo, debido a las interacciones farmacodinámicas potenciales, debe tenerse precaución con la administración concomitante de ticagrelor con medicamentos conocidos por alterar la hemostasis. Debido a las notificaciones de anomalías hemorrágicas cutáneas con ISRS (por ejemplo, paroxetina, sertralina y citalo-

pram) se recomienda precaución al administrar ISRS con ticagrelor, debido a que esto puede aumentar el riesgo de hemorragia. **4.6 Fertilidad, embarazo y lactancia.** Mujeres en edad fértil. Las mujeres en edad fértil deben tomar métodos anticonceptivos adecuados para evitar el embarazo durante el tratamiento con ticagrelor. **Embarazo.** No existen datos sobre el uso de ticagrelor en mujeres embarazadas o son limitados. Los estudios realizados en animales han mostrado toxicidad para la reproducción (ver sección 5.3). Ticagrelor no está recomendado durante el embarazo. **Lactancia.** Los datos farmacodinámicos/toxicológicos disponibles en animales han demostrado la excreción de ticagrelor y sus metabolitos activos en la leche (ver sección 5.3). No se puede excluir el riesgo para neonatos/lactantes. Debe decidirse si interrumpir la lactancia o interrumpir/abstenerse del tratamiento con ticagrelor, teniendo en consideración el beneficio de la lactancia para el niño y el beneficio del tratamiento para la mujer. **Fertilidad.** El ticagrelor no tuvo ningún efecto en la fertilidad masculina ni femenina en animales (ver sección 5.3). **4.7 Efectos sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas.** La influencia de ticagrelor sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas es nula o insignificante. Durante el tratamiento con ticagrelor se han notificado mareos y confusión. Por lo tanto, los pacientes que experimenten estos síntomas deben tener precaución mientras conducen o utilizan máquinas. **4.8 Reacciones adversas.** Resumen del perfil de seguridad. Se ha evaluado el perfil de seguridad de ticagrelor en dos grandes ensayos de resultados de fase 3 (PLATO y PEGASUS) incluyendo a más de 39.000 pacientes (ver sección 5.1). En PLATO, los pacientes que recibieron ticagrelor tuvieron una mayor incidencia de suspensión del tratamiento debido a acontecimientos adversos que aquellos que recibieron clopidogrel (7,4% frente a 5,4%). En PEGASUS, los pacientes que recibieron ticagrelor tuvieron una mayor incidencia de suspensión del tratamiento debido a acontecimientos adversos en comparación con el tratamiento con AAS solo (16,1% para ticagrelor 60 mg con AAS frente a 8,5% para el tratamiento con AAS solo). Las reacciones adversas notificadas con más frecuencia en pacientes tratados con ticagrelor fueron hemorragia y disnea (ver sección 4.4). **Tabla de reacciones adversas.** Se han identificado las siguientes reacciones adversas tras los estudios o se han notificado en experiencias post-comercialización con ticagrelor (Tabla 1). Las reacciones adversas se indican según la Clasificación de Órganos y Sistemas (SOC) de MedDRA. Dentro de cada SOC, las reacciones adversas se ordenan por frecuencia. La frecuencia de las reacciones adversas se define mediante la siguiente convención: Muy frecuentes (≥1/10), frecuentes (≥1/100 a <1/10), poco frecuentes (≥1/1.000 a <1/100), raras (≥1/10.000 a <1/1.000), muy raras (<1/10.000), frecuencia no conocida (no puede estimarse a partir de los datos disponibles).

SOC	Muy frecuentes	Frecuentes	Poco frecuentes	No conocidos
Neoplasias benignas, malignas y sin especificar (incluyendo quistes y pólipos)			Hemorragias tumorales ^a	
Trastornos sanguíneos y del sistema linfático	Hemorragias por trastornos sanguíneos ^b			Púrpura Trombocitopénica trombótica ^c
Trastornos del sistema inmunológico			Hipersensibilidad incluyendo angioedema ^d	
Trastornos del metabolismo y de la nutrición	Hiperuricemia ^d	Gota/Artritis gotosa		
Trastornos psiquiátricos			Confusión	
Trastornos del sistema nervioso		Mareos, Síncope, Dolor de cabeza	Hemorragia intracraneal	
Trastornos oculares			Hemorragia ocular ^e	
Trastornos del oído y del laberinto		Vértigo	Hemorragia en el oído	
Trastornos vasculares		Hipotensión		
Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos	Disnea	Hemorragias en el sistema respiratorio ^f		
Trastornos gastrointestinales		Hemorragia gastrointestinal ^g , Diarrea, Náuseas, Dispepsia, Estreñimiento	Hemorragia retroperitoneal	
Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo		Hemorragias subcutáneas o dérmicas ^h , Exantema, Prurito		
Trastornos musculoesqueléticos del tejido conectivo y del hueso			Hemorragias musculares ⁱ	
Trastornos renales y urinarios		Hemorragia del tracto urinario ^j		
Trastornos del aparato reproductor y de la mama			Hemorragias del aparato reproductor ^k	
Exploraciones complementarias		Aumento de la creatinina sérica ^l		
Lesiones traumáticas, intoxicaciones y complicaciones de procedimientos terapéuticos		Hemorragia después del procedimiento, Hemorragias traumáticas ^m		

^apor ejemplo, hemorragia por cáncer de vejiga, cáncer gástrico, cáncer de colon. ^bpor ejemplo, aumento de la tendencia a sufrir hematomas, hematomas espontáneos, diátesis hemorrágica. ^cIdentificado durante la poscomercialización. ^dFrecuencias derivadas de observaciones en analíticas (aumento del ácido úrico > límite superior de normalidad desde el valor basal por debajo o dentro del rango de referencia. Aumento de la creatinina >50% desde valor basal.) y no de la mera frecuencia de notificación de acontecimientos adversos. ^epor ejemplo, hemorragia conjuntival, retinal, intraocular. ^fpor ejemplo, epistaxis, hemoptisis. ^gpor ejemplo, hemorragia gingival, hemorragia rectal, hemorragia por úlcera gástrica. ^hpor ejemplo, equimosis, hemorragia cutánea, petequias. ⁱpor ejemplo, hemartrosis, hemorragia muscular. ^jpor ejemplo, hematuria, cistitis hemorrágica. ^kpor ejemplo, hemorragia vaginal, hematospermia, hemorragia posmenopáusica. ^lpor ejemplo, contusión, hematoma traumático, hemorragia traumática.

Descripción de algunas reacciones adversas. **Hemorragias. Resultados de hemorragias en el estudio PLATO.** En la tabla 2 se muestran los resultados globales de la frecuencia de hemorragia ocurridas en el estudio PLATO.

	Ticagrelor 90 mg dos veces al día. N=9.235	Clopidogrel. N=9.186	valor p*
PLATO Mayor Total	11,6	11,2	0,4336
PLATO Mayor Mortal/ Potencialmente Mortal	5,8	5,8	0,6988
PLATO Mayor no relacionada con un IDAC	4,5	3,8	0,0264
PLATO Mayor no relacionadas con un procedimiento	3,1	2,3	0,0058
PLATO Mayor Total + Menor	16,1	14,6	0,0084
PLATO Mayor + Menor no relacionadas con un procedimiento	5,9	4,3	<0,0001
Mayor según la escala TIMI	7,9	7,7	0,5669
Mayor + Menor según la escala TIMI	11,4	10,9	0,3272

Definiciones de las categorías de hemorragias: Mayor Mortal/ Potencialmente Mortal: Clínicamente aparente con una disminución de >50 g/l de hemoglobina o transfusión de ≥4 unidades de hemáties; o mortal; o intracraneal; o intrapericardial con taponamiento cardíaco; o con shock hipovolémico o hipotensión grave requiriendo vasopresores o cirugía. **Otros Mayores:** Clínicamente aparente con una disminución de 30-50 g/l de hemoglobina o transfusión de 2-3 unidades de hemáties; o significativamente discapacitante. **Hemorragia Menor:** Requiere intervención médica para parar o tratar la hemorragia. **Mayor según la escala TIMI:** Clínicamente aparente con una disminución de >50 g/l en la hemoglobina o hemorragia intracraneal. **Menor según la escala TIMI:** Clínicamente aparente con una disminución de 30-50 g/l de hemoglobina. *valor p calculado desde el modelo de riesgos proporcionales Cox con el grupo de tratamiento como la única variable explicativa.

Ticagrelor y clopidogrel no se diferenciaron en cuanto a las tasas de hemorragia PLATO Mayor Mortal/Potencialmente Mortal, hemorragia PLATO Mayor Total, Hemorragia Mayor según la escala de TIMI o Hemorragia Menor según la escala de TIMI (Tabla 2). Sin embargo, hubo más hemorragia PLATO Mayor + Menor combinada con ticagrelor en comparación con clopidogrel. Pocos pacientes incluidos en PLATO presentaron hemorragias mortales: 20 (0,2%) con ticagrelor y 23 (0,3%) con clopidogrel (ver sección 4.4). Ni la edad, sexo, peso, raza, región geográfica, enfermedades coexistentes, tratamientos concomitantes y antecedentes clínicos, incluyendo ictus previo o accidente isquémico transitorio, pronosticaron ni la hemorragia total ni la PLATO Mayor no relacionada con un procedimiento. Por lo tanto, no se identificó ningún grupo de riesgo concreto para ningún tipo de hemorragia. Hemorragia relacionada con un IDAC: En PLATO, 42% de 1.584 pacientes (12% de la cohorte) que fueron sometidos a un injerto de derivación de arteria coronaria (IDAC) presentaron una hemorragia PLATO Mayor Mortal/Potencialmente Mortal sin diferencia entre los grupos de tratamiento. La Hemorragia Mortal relacionada con un IDAC ocurrió en 6 pacientes de cada grupo de tratamiento (ver sección 4.4). Hemorragias no relacionadas con un IDAC y hemorragias no relacionadas con un procedimiento: Ticagrelor y clopidogrel no se diferenciaron en cuanto a las hemorragias Mayor Mortal/Potencialmente Mortal no relacionadas con un IDAC según definición de PLATO, pero las hemorragias Mayor Total, Mayor según la escala TIMI y Mayor + Menor según la escala TIMI, según definición de PLATO, fueron más comunes con ticagrelor. De forma similar, al eliminar todas las hemorragias relacionadas con procedimientos, hubo más hemorragias con ticagrelor que con clopidogrel (Tabla 2). La interrupción del tratamiento debido a hemorragia no relacionada con un procedimiento fue más habitual con ticagrelor (2,9%) que con clopidogrel (1,2%; p<0,001). Hemorragias intracraneales: Se produjeron más hemorragias intracraneales no relacionadas con un procedimiento con ticagrelor (n=27 hemorragias en 26 pacientes, 0,3%) que con clopidogrel (n=14 hemorragias, 0,2%), de las cuales, 11 de las hemorragias con ticagrelor y 1 con clopidogrel fueron mortales. No hubo diferencia en las hemorragias mortales totales. **Resultados de hemorragias en PEGASUS.** En la Tabla 3 se muestran los resultados generales de acontecimientos de hemorragias en el estudio PEGASUS.

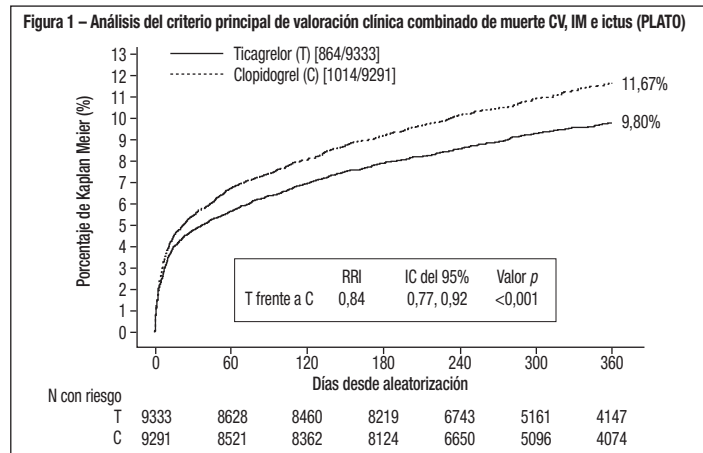
Criterios de valoración de la seguridad	Ticagrelor 60 mg dos veces al día + AAS. N=6958		AAS solo. N=6996	
	%KM	Cociente de riesgo (Hazard Ratio) (IC 95%)	%KM	valor p
Categorías de hemorragias definidas por TIMI				
Mayor según la escala TIMI	2,3	2,32 (1,68, 3,21)	1,1	<0,0001
Mortal	0,3	1,00 (0,44, 2,27)	0,3	1,0000
HIC	0,6	1,33 (0,77, 2,31)	0,5	0,3130
Otra Mayor según la escala TIMI	1,6	3,61 (2,31, 5,65)	0,5	<0,0001
Mayor o Menor según la escala TIMI	3,4	2,54 (1,93, 3,35)	1,4	<0,0001
Mayor o Menor según la escala TIMI o que precisa atención médica	16,6	2,64 (2,35, 2,97)	7,0	<0,0001
Categorías de hemorragias definidas por PLATO				
PLATO Mayor	3,5	2,57 (1,95, 3,37)	1,4	<0,0001
Mortal/Potencialmente mortal	2,4	2,38 (1,73, 3,26)	1,1	<0,0001
Otra PLATO Mayor	1,1	3,37 (1,95, 5,83)	0,3	<0,0001
PLATO Mayor o Menor	15,2	2,71 (2,40, 3,08)	6,2	<0,0001

Definición de las categorías de hemorragias: Mayor según la escala TIMI: Hemorragia mortal, O cualquier hemorragia intracraneal, O signos clínicamente manifiestos de hemorragia asociada a caída en la hemoglobina (Hgb) >50 g/l, o cuando la Hgb no esté disponible, una caída en el hematocrito (Hct) del 15%. **Mortal:** Acontecimiento hemorrágico que conduce directamente a la muerte en el plazo de 7 días. **HIC:** Hemorragia intracraneal. **Otra mayor según la escala TIMI:** Hemorragia Mayor según la escala TIMI no mortal y no HIC. **Menor según la escala TIMI:** Clínicamente aparente con un descenso de 30-50 g/l en la hemoglobina. **Hemorragia que precisa atención médica según la escala TIMI:** Hemorragia que precisa intervención, O que conduce a hospitalización, O que da lugar a evaluación. **Hemorragia PLATO mayor mortal/potencialmente mortal:** Hemorragia mortal, O cualquier hemorragia intracraneal, O hemorragia intrapericardial con taponamiento cardíaco, O con choque hipovolémico o hipotensión grave que precisa presores/inótropos o cirugía O clínicamente aparente con disminución >50 g/l en la hemoglobina, o transfusión de ≥4 unidades de hemáties. **Otra PLATO mayor:** Hemorragia discapacitante significativamente, O clínicamente aparente con disminución de 30-50 g/l en la hemoglobina, O 2-3 unidades de glóbulos rojos transfundidos. **PLATO menor:** Precisa intervención médica para parar o tratar la hemorragia.

En PEGASUS, la hemorragia mayor según la escala TIMI para ticagrelor 60 mg dos veces al día fue mayor que para AAS solo. No se observó aumento en el riesgo de hemorragia para hemorragia mortal y se observó solo un aumento menor en las hemorragias intracraneales, comparado con el tratamiento con AAS solo. Se dieron pocos acontecimientos de hemorragias mortales en el estudio, 11 (0,3%) con ticagrelor 60 mg y 12 (0,3%) con el tratamiento con AAS solo. El aumento en el riesgo observado de hemorragia mayor según la escala TIMI con ticagrelor 60 mg se debió principalmente a una

mayor frecuencia de otras hemorragias mayores según la escala TIMI motivadas por acontecimientos en la SOC gastrointestinal. Se observaron patrones hemorrágicos aumentados similares al tipo mayor según la escala TIMI para las categorías de hemorragias mayor o menor según la escala TIMI y PLATO mayor y PLATO menor (ver Tabla 3). La suspensión del tratamiento debida a hemorragia fue más frecuente con ticagrelor 60 mg comparado con tratamiento con AAS solo (6,2% y 1,5%, respectivamente). La mayoría de estas hemorragias fueron de menor gravedad (clasificadas como hemorragias que precisan atención médica según la escala TIMI), por ejemplo, epistaxis, contusiones y hematomas. El perfil de hemorragias de ticagrelor 60 mg fue constante entre múltiples subgrupos predefinidos (por ejemplo, por edad, sexo, peso, raza, región geográfica, enfermedades concomitantes, tratamiento concomitante y antecedentes médicos) para los acontecimientos de hemorragias del tipo mayor según la escala TIMI, mayor o menor según la escala TIMI o PLATO mayor. Hemorragia intracranial: Se notificaron HIC espontáneas en tasas similares para ticagrelor 60 mg y tratamiento con AAS solo (n=13, 0,2% en ambos grupos de tratamiento). Las HIC traumáticas y procedimentales mostraron un menor aumento con el tratamiento con ticagrelor 60 mg (n=15, 0,2%) comparado con tratamiento con AAS solo (n=10, 0,1%). Hubo 6 HIC mortales con ticagrelor 60 mg y 5 HIC mortales con tratamiento con AAS solo. La incidencia de hemorragia intracranial fue baja en ambos grupos de tratamiento dada la comorbilidad significativa y los factores de riesgo CV de la población en estudio. **Disnea.** Disnea, una sensación de falta de aire, se ha notificado en pacientes tratados con ticagrelor. En el estudio PLATO, los acontecimientos adversos (AA) relacionados con la disnea (disnea, disnea en reposo, disnea de esfuerzo, disnea paroxística nocturna y disnea nocturna), en conjunto se registró en un 13,8% de los pacientes tratados con ticagrelor y en un 7,8% de los pacientes tratados con clopidogrel. Los investigadores consideraron la disnea causalmente relacionada con el tratamiento en el 2,2% de los pacientes tratados con ticagrelor y en el 0,6% de los tratados con clopidogrel en el estudio PLATO, y pocos casos fueron graves (0,14% ticagrelor; 0,02% clopidogrel), (ver sección 4.4). La mayoría de los acontecimientos adversos de disnea fueron de intensidad leve a moderada y frecuentemente se resolvieron sin necesidad de suspender el tratamiento. En comparación con clopidogrel, los pacientes con asma/EPOC tratados con ticagrelor pueden presentar un aumento del riesgo de experimentar disnea no grave (3,29% con ticagrelor frente a 0,53% con clopidogrel) y disnea grave (0,38% con ticagrelor frente a 0,00% con clopidogrel). En términos absolutos, este riesgo fue mayor en la población global de PLATO. Ticagrelor debe emplearse con precaución en pacientes con antecedentes de asma y/o EPOC (ver sección 4.4). Aproximadamente el 30% los casos remitieron en el plazo de 7 días. El estudio PLATO incluía pacientes con insuficiencia cardíaca congestiva inicial, EPOC o asma; era más probable que estos pacientes, así como los pacientes de edad avanzada, registraran disnea. Para ticagrelor, 0,9% de los pacientes interrumpieron la medicación de estudio debido a la disnea en comparación con un 0,1% que tomaban clopidogrel. La mayor incidencia de disnea con ticagrelor no está asociada a la aparición o empeoramiento de una enfermedad cardíaca o pulmonar (ver sección 4.4). Ticagrelor no afecta las pruebas de la función respiratoria. En el estudio PEGASUS se notificó disnea en el 14,2% de los pacientes que recibieron ticagrelor 60 mg dos veces al día y en el 5,5% de los pacientes que recibieron AAS solo. Como en el estudio PLATO, la disnea notificada con mayor frecuencia fue leve o moderada en intensidad (ver sección 4.4). Los pacientes que notificaron disnea tendían a ser personas más mayores y padecían disnea, EPOC o asma más frecuentemente en los valores iniciales. **Exploraciones complementarias.** Aumentos de ácido úrico: En el estudio PLATO, el ácido úrico sérico aumentó hasta por encima del límite superior de normalidad en el 22% de los pacientes tratados con ticagrelor, frente al 13% de los pacientes tratados con clopidogrel. Las cifras correspondientes en el estudio PEGASUS fueron 9,1%, 8,8% y 5,5% con ticagrelor 90 mg, 60 mg y placebo, respectivamente. La media de ácido úrico sérico aumentó en aproximadamente un 15% con ticagrelor en comparación con casi un 7,5% con clopidogrel y una vez interrumpido el tratamiento, disminuyó a aproximadamente un 7% con ticagrelor pero no se observaron disminuciones con clopidogrel. En el estudio PEGASUS, se observó un aumento reversible en los niveles medios de ácido úrico del 6,3% y 5,6% para ticagrelor 90 mg y 60 mg, respectivamente, frente a una disminución del 1,5% en el grupo de placebo. En el estudio PLATO, la frecuencia de artritis gotosa fue de 0,2% para ticagrelor frente a 0,1% para clopidogrel. Las cifras correspondientes de gota/artritis gotosa en el estudio PEGASUS fueron 1,6%, 1,5% y 1,1% para ticagrelor 90 mg, 60 mg y placebo, respectivamente. **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: www.notificaram.es. **4.9 Sobre dosis.** Ticagrelor es bien tolerado en dosis únicas de hasta 900 mg. La toxicidad gastrointestinal fue dosis limitante en el único estudio de aumentos de dosis. Otras reacciones adversas clínicamente significativas que pueden aparecer con la sobre dosis incluyen disnea y pausas ventriculares (ver sección 4.8). En caso de una sobre dosis, pueden ocurrir las posibles reacciones adversas descritas anteriormente y se debe considerar la monitorización ECG. No existe actualmente ningún antídoto conocido para neutralizar los efectos de ticagrelor, y ticagrelor no es dializable (ver sección 5.2). El tratamiento de la sobre dosis debe realizarse conforme a la práctica médica habitual local. El efecto esperado de una sobre dosis de ticagrelor es la duración prolongada del riesgo de hemorragias asociada a la inhibición plaquetaria. Es poco probable que una transfusión de plaquetas sea un beneficio clínico en pacientes con hemorragia (ver sección 4.4). Si apareciera hemorragia, deben tomarse otras medidas de apoyo oportunas. **5. PROPIEDADES FARMACOLÓGICAS. 5.1 Propiedades farmacodinámicas.** Grupo farmacoterapéutico: Inhibidores de la agregación plaquetaria, excluyendo heparina, código ATC: B01AC24. **Mecanismo de acción.** Brilique contiene ticagrelor, un medicamento que pertenece a la clase química de las ciclopentitriazolopirimidinas (CPTP), que es un antagonista oral, de acción directa, selectivo y de unión reversible de los receptores P2Y₁₂, que previene la activación y agregación de las plaquetas dependiente de P2Y₁₂ mediada por el ADP. Ticagrelor no previene de la unión del ADP, pero cuando se une al receptor P2Y₁₂ previene la transmisión de señales inducida por el ADP. Dado que las plaquetas participan en la iniciación y/o evolución de las complicaciones trombóticas de la enfermedad aterosclerótica, la inhibición de la función plaquetaria ha mostrado reducir el riesgo de eventos CV tales como muerte, IM o ictus. Ticagrelor también aumenta los niveles de adenosina endógena locales mediante la inhibición del transportador equilibrativo de nucleósido-1 (ENT-1). Se ha documentado que ticagrelor aumenta los siguientes efectos inducidos por la adenosina en sujetos sanos y en pacientes con SCA: vasodilatación (medida por el aumento del flujo sanguíneo coronario en voluntarios sanos y en pacientes con SCA; cefalea), inhibición de la función plaquetaria (en sangre completa humana *in vitro*) y disnea. Sin embargo, no está claramente dilucidada una relación entre los aumentos en adenosina observados y los resultados clínicos (ej.: morbilidad-mortalidad). **Efectos farmacodinámicos. Inicio de la acción.** En pacientes con enfermedad arterial coronaria (EAC) estable que toman AAS, ticagrelor presenta un inicio rápido del efecto farmacológico, como refleja la inhibición de la agregación plaquetaria (IAP) media para ticagrelor a 0,5 horas tras una dosis de carga de 180 mg de aproximadamente el 41%, con un efecto máximo de IAP del 89% 2,4 horas después de la administración, manteniéndose entre 2-8 horas. El 90% de los pacientes presentó una IAP prolongada final >70% 2 horas después de administrar la dosis. **Fin de la acción.** Si se programa un procedimiento de IDAC, el riesgo de hemorragia con ticagrelor está aumentado en comparación con clopidogrel cuando se interrumpe menos de 96 horas antes del procedimiento. **Datos sobre el cambio de tratamiento.** El cambio de clopidogrel 75 mg a ticagrelor 90 mg dos veces al día produce un aumento absoluto de la IAP del 26,4% y el cambio de ticagrelor a clopidogrel produce una disminución absoluta de la IAP del 24,5%. Los pacientes pueden pasar de clopidogrel a ticagrelor sin interrumpir el efecto de inhibición de la agregación plaquetaria (ver sección 4.2). **Eficacia clínica y seguridad.** La evidencia clínica de la eficacia y seguridad de ticagrelor se deriva de dos ensayos de fase 3: a) El estudio PLATO (*Platelet Inhibition and Patient Outcomes*), que compara ticagrelor con clopidogrel, ambos administrados en combinación con AAS y con otro tratamiento de referencia. • El estudio PEGASUS TIMI-54 (*Prevention with Ticagrelor of Secondary Thrombotic Events in High Risk Acute Coronary Syndrome Patients*), que compara ticagrelor combinado con AAS con el tratamiento con AAS solo. **Estudio PLATO (síndromes coronarios agudos).** El estudio PLATO incluyó 18.624 pacientes que presentaban síntomas de angina inestable (AI), infarto de miocardio sin elevación del segmento ST (IMSEST) o infarto de miocardio con elevación del segmento ST (IMCEST) en las 24 horas después del inicio y, en un principio, se controlaron médicamente o con intervención coronaria percutánea (ICP), o con IDAC. **Eficacia clínica.** Con un tratamiento de base con AAS diario, ticagrelor 90 mg dos veces al día mostró superioridad a clopidogrel 75 mg al día en la prevención de los criterios de valoración de la eficacia combinados de muerte CV, IM o ictus, con una diferencia debida a la mortalidad CV y el IM. Los pacientes recibieron una dosis de carga de 300 mg de clopidogrel (600 mg posible en presencia de ICP) o de 180 mg de ticagrelor. El resultado apareció pronto (reducción absoluta del riesgo [RAR] 0,6% y reducción del riesgo relativo [RRR] del 12% a los 30 días), con un efecto del tratamiento constante durante todo el intervalo de 12 meses, consiguiendo una RAR del 1,9% por año con una RRR del 16%. Esto sugiere que es apropiado tratar a pacientes con ticagrelor 90 mg dos veces al día durante 12 meses (ver sección 4.2). El tratamiento de 54 pacientes con SCA con ticagrelor en lugar de clopidogrel evitó un acontecimiento aterotrombótico; el tratamiento de 91 evitó una muerte CV (ver Figura 1 y la Tabla 4). El efecto del tratamiento con ticagrelor frente a clopidogrel parece ser el mismo en todos los subgrupos de pacientes, incluyendo peso, género, antecedentes

clínicos de diabetes mellitus, accidente isquémico transitorio o ictus no hemorrágico o revascularización, tratamientos concomitantes incluyendo heparinas, inhibidores GIIb/IIIa e inhibidores de la bomba de protones (ver sección 4.5), diagnóstico final del episodio (IMCEST, IMSEST o AI) y el protocolo de tratamiento propuesto en la aleatorización (invasiva o médica). Se observó una interacción de los tratamientos débilmente significativa en relación con la región, según la cual el cociente de riesgo (Hazard Ratio) para el criterio de valoración principal favorece a ticagrelor en el resto del mundo, pero favorece a clopidogrel en Norteamérica, que representa aproximadamente el 10% de la población total estudiada (valor p de la interacción = 0,045). Los análisis exploratorios sugieren una posible asociación con la dosis de AAS, tal que se observó una eficacia reducida de ticagrelor al aumentar las dosis de AAS. Las dosis diarias crónicas de AAS para acompañar a ticagrelor deben ser de 75-150 mg (ver las secciones 4.2 y 4.4). En la Figura 1 se indica el valor estimado del riesgo hasta un primer episodio del criterio de valoración combinado de la eficacia.



Ticagrelor redujo la incidencia del criterio principal de valoración combinado en comparación con clopidogrel, tanto en los pacientes con AI/IMSEST como en los pacientes con IMCEST (Tabla 4). Por consiguiente, Brilique 90 mg dos veces al día junto con una dosis baja de AAS se puede utilizar en pacientes con SCA (angina inestable, infarto de miocardio sin elevación del segmento ST [IMSEST] o infarto de miocardio con elevación del segmento ST [IMCEST]); incluyendo los pacientes manejados médicamente, y aquellos que se manejan con intervención coronaria percutánea (ICP) o injerto de derivación de arteria coronaria (IDAC).

Tabla 4 – Análisis de criterios de valoración principal y secundaria (PLATO)

	Ticagrelor 90 mg dos veces al día (% de pacientes con acontecimientos) N=9.333	Clopidogrel 75 mg una vez al día (% de pacientes con acontecimientos) N=9.291	RAR ^a (%/año)	RRR ^b (%) (IC del 95%)	valor p
Muerte CV, IM (excl. IM silente) o ictus	9,3	10,9	1,9	16 (8, 23)	0,0003
Intención invasiva	8,5	10,0	1,7	16 (6, 25)	0,0025
Intención médica	11,3	13,2	2,3	15 (0,3, 27)	0,0444 ^c
Muerte CV	3,8	4,8	1,1	21 (9, 31)	0,0013
IM (excl. IM silente) ^d	5,4	6,4	1,1	16 (5, 25)	0,0045
Ictus	1,3	1,1	-0,2	-17 (-52, 9)	0,2249
Mortalidad por cualquier causa, IM (excl. IM silente) o ictus	9,7	11,5	2,1	16 (8, 23)	0,0001
Muerte CV, IM total, ictus, IGR, IR, AIT, u otros AAT ^e	13,8	15,7	2,1	12 (5, 19)	0,0006
Mortalidad por cualquier causa	4,3	5,4	1,4	22 (11, 31)	0,0003 ^f
Trombosis confirmada del stent	1,2	1,7	0,6	32 (8, 49)	0,0123 ^g

^aRAR = reducción absoluta del riesgo; ^bRRR= reducción del riesgo relativo = (1- cociente de riesgo (Hazard Ratio)) x 100%. Los valores con una RRR negativa indican un aumento del riesgo relativo. ^cExcluyendo el IM silente. ^dIGR = isquemia grave recurrente; IR = isquemia recurrente; AIT = accidente isquémico transitorio; AAT = acontecimiento arterio trombotico. IM total incluye el IM silente con fecha de inicio del acontecimiento fijada en la fecha de diagnóstico. ^eValor nominal de significación; todos los demás son formalmente de significación estadística según un análisis jerárquico predefinido.

Subestudio genético de PLATO. La determinación del genotipo del CYP2C19 y el ABCB1 en 10.285 pacientes en PLATO proporcionó asociaciones de los grupos de genotipos con los resultados de PLATO. La superioridad de ticagrelor sobre clopidogrel en la reducción de los acontecimientos CV mayores no se vio significativamente afectada por el genotipo del ABCB1 o del CYP2C19 del paciente. Al igual que en el estudio global de PLATO, la hemorragia PLATO 'Mayor Total' no se diferenció entre ticagrelor y clopidogrel, con independencia del genotipo del CYP2C19 o del ABCB1. La hemorragia PLATO 'Mayor' no relacionada con un IDAC aumentó con ticagrelor en comparación con clopidogrel en pacientes con pérdida de función. **Criterio de valoración combinado de eficacia y seguridad.** El criterio de valoración combinado de eficacia y seguridad (muerte CV, IM, ictus o hemorragia 'Mayor Total' según la definición del estudio PLATO) indica que el beneficio en la eficacia de ticagrelor en comparación con el clopidogrel no finaliza por los acontecimientos hemorrágicos graves (RAR 1,4%, RRR 8%, RRI 0,92; p = 0,0257) en los 12 meses siguientes al SCA. **Seguridad clínica.** Subestudio Holter: Para evaluar la aparición de pausas ventriculares y otros episodios arrítmicos durante el estudio PLATO, los investigadores realizaron una monitorización con Holter a un subgrupo de casi 3.000 pacientes, obteniéndose registros en casi 2.000 pacientes tanto en la fase aguda de su SCA como un mes después. La variable principal de interés fue la aparición de pausas ventriculares ≥3 segundos. El número de pacientes que presentaron pausas ventriculares fue mayor con ticagrelor (6,0%) que con clopidogrel (3,5%) en la fase aguda; el 2,2% y el 1,6%, respectivamente, después de un mes (ver sección 4.4). El aumento en las pausas ventriculares en la fase aguda del SCA fue más pronunciado en pacientes con ticagrelor con antecedentes de ICC (9,2% frente a 5,4% en pacientes sin ICC previa; para los pacientes con clopidogrel, 4,0% en los que sí tenían frente a 3,6% en los que no tenían ICC previa). Este desequilibrio no ocurrió en el primer mes: 2,0% frente a 2,1% para pacientes con ticagrelor con y sin antecedentes de ICC, respectivamente; y 3,8% frente a 1,4% con clopidogrel. No se produjeron consecuencias clínicas adversas asociadas a dicho desequilibrio como la implantación de un marcapasos en esta población de pacientes. **Estudio PEGASUS (antecedentes de infarto de miocardio).** El estudio PEGASUS TIMI-54 fue un estudio multicéntrico internacional de 21.162 pacientes, dirigido por acontecimientos, aleatorizado, doble ciego, controlado por placebo, de grupos paralelos, para evaluar la prevención de los acontecimientos aterotrombóticos con

ticagrelor administrado a 2 dosis (bien 90 mg dos veces al día o bien 60 mg dos veces al día) combinado con una dosis baja de AAS (75-150 mg), comparado con tratamiento con AAS solo en pacientes con antecedentes de IM y factores de riesgo adicionales para aterotrombosis. Los pacientes fueron elegibles para participar si tenían 50 o más años de edad, con antecedentes de IM (de 1 a 3 años antes de la aleatorización), y tenían al menos uno de los siguientes factores de riesgo de aterotrombosis: edad ≥ 65 años, diabetes mellitus que precisa medicación, un segundo IM anterior, evidencia de ECA en múltiples vasos o disfunción renal crónica en fase no terminal. Los pacientes no fueron considerados elegibles si tenían planeado utilizar un antagonista del receptor de P2Y₁₂, dipyridamol, cizolastol o tratamiento anticoagulante durante el período del estudio; si tenían un trastorno hemorrágico o antecedentes de un ictus isquémico o hemorragia intracranial, un tumor en el sistema nervioso central, o una anomalía vascular intracranial; si habían sufrido hemorragia gastrointestinal en los 6 meses anteriores o una cirugía mayor en los 30 días previos. *Eficacia clínica.*

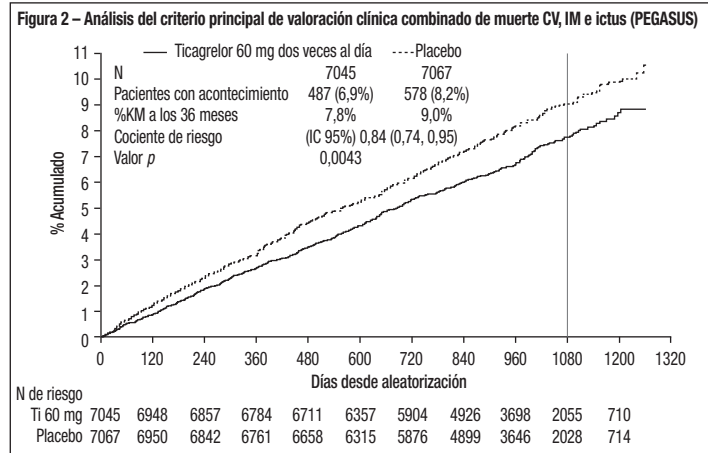


Tabla 5 – Análisis de los criterios de valoración de la eficacia principal y secundario (PEGASUS)

Característica	Ticagrelor 60 mg dos veces al día +AAS N = 7.045			AAS solo N = 7.067		valor p
	Pacientes con acontecimientos	% KM	CR (IC 95%)	Pacientes con acontecimientos	% KM	
Criterio de valoración principal						
Combinación de muerte CV/IM/ictus	487 (6,9%)	7,8%	0,84 (0,74, 0,95)	578 (8,2%)	9,0%	0,0043 (s)
Muerte CV	174 (2,5%)	2,9%	0,83 (0,68, 1,01)	210 (3,0%)	3,4%	0,0676
IM	285 (4,0%)	4,5%	0,84 (0,72, 0,98)	338 (4,8%)	5,2%	0,0314
Ictus	91 (1,3%)	1,5%	0,75 (0,57, 0,98)	122 (1,7%)	1,9%	0,0337
Criterio de valoración secundario						
Muerte CV	174 (2,5%)	2,9%	0,83 (0,68, 1,01)	210 (3,0%)	3,4%	-
Mortalidad por todas las causas	289 (4,1%)	4,7%	0,89 (0,76, 1,04)	326 (4,6%)	5,2%	-

El cociente de riesgo (Hazard Ratio) y los valores p se han calculado separadamente para ticagrelor frente a tratamiento con AAS solo a partir del modelo de riesgos proporcionales de Cox con el grupo de tratamiento como única variable explicativa. Porcentaje de KM calculado a 36 meses. Nota: el número de primeros acontecimientos para los componentes de muerte CV, IM e ictus son el número real de primeros acontecimientos para cada componente y no se suman al número de acontecimientos en el criterio de valoración combinado (s) indica significancia estadística. IC = Intervalo de confianza; CV = Cardiovascular; CR = Cociente de riesgo (Hazard Ratio); KM = Kaplan-Meier; IM = Infarto de miocardio; N = Número de pacientes.

Ambos regímenes de 60 mg dos veces al día y 90 mg dos veces al día de ticagrelor en combinación con AAS fueron superiores a AAS solo en la prevención de acontecimientos aterotrombóticos (criterio de valoración combinado: muerte CV, IM e ictus), con un efecto del tratamiento consistente a lo largo de todo el período del estudio, consiguiendo una RRR del 16% y una RAR del 1,27% para ticagrelor 60 mg y una RRR del 15% y una RAR del 1,19% para ticagrelor 90 mg. Aunque los perfiles de eficacia de 90 mg y de 60 mg fueron similares, hay evidencia de que la dosis menor tiene un mejor perfil de tolerabilidad y seguridad en relación con el riesgo de hemorragia y disnea. Por tanto, sólo se recomienda Brilique 60 mg dos veces al día administrado concomitantemente con AAS para la prevención de los acontecimientos aterotrombóticos (muerte CV, IM e ictus) en pacientes con antecedentes de IM y un alto riesgo de desarrollar un acontecimiento aterotrombótico. En relación con AAS solo, ticagrelor 60 mg dos veces al día redujo significativamente el criterio de valoración principal combinado desde el día 1 al día 360 (RRR del 17%) y desde el día 361 en adelante (RRR del 16%) fue similar. Los datos de eficacia y seguridad de ticagrelor a partir de 3 años de tratamiento ampliado son limitados. No hubo evidencia de beneficio (no hubo reducción en el criterio de valoración principal de muerte CV, IM e ictus, pero sí hubo un aumento de sangrados >mayores) cuando ticagrelor 60 mg dos veces al día se introdujo en pacientes clínicamente estables > 2 años desde el IM, o más de un año después de dejar el tratamiento previo con el inhibidor del receptor de ADP (ver sección 4.2). *Seguridad clínica.* La tasa de suspensión del tratamiento con ticagrelor 60 mg debido al sangrado y disnea fue superior en pacientes >75 años (42%) que en pacientes más jóvenes (rango: 23-31%), con una diferencia frente a placebo superior al 10% (42% frente al 29%) en pacientes >75 años. *Población pediátrica.* La Agencia Europea de Medicamentos ha eximido al titular de la obligación de presentar los resultados de los ensayos realizados con Brilique en todos los grupos de la población pediátrica establecida en síndromes coronarios agudos (SCA) y antecedentes de infarto de miocardio (IM) (ver sección 4.2 para consultar información sobre el uso pediátrico). **5.2 Propiedades farmacocinéticas.** El ticagrelor presenta una farmacocinética lineal y la exposición a ticagrelor y al metabolito activo (AR-C124910XX) son aproximadamente proporcionales a la dosis hasta 1.260 mg. *Absorción.* El ticagrelor se absorbe rápidamente, con una mediana del t_{max} de 1,5 horas aproximadamente. La formación del principal metabolito circulante AR-C124910XX (también activo) del ticagrelor es rápida, con una mediana del t_{max} de 2,5 horas aproximadamente. Tras una dosis única oral de ticagrelor 90 mg en condiciones de ayuno en sujetos sanos, la C_{max} es de 529 ng/ml y el AUC es de 3.451 ng·h/ml. Las relaciones para el metabolito original son de 0,28 para la C_{max} y 0,42 para el AUC. La farmacocinética de ticagrelor y AR-C124910XX en pacientes con antecedentes de IM fue en general similar a la de la población con SCA. Basado en un análisis farmacocinético poblacional del estudio PEGASUS la mediana de la C_{max} para ticagrelor fue de 391 ng/ml y el AUC fue de 3.801 ng·h/ml en el estado estacionario para ticagrelor 60 mg. Para ticagrelor 90 mg la C_{max}

fue de 627 ng/ml y el AUC fue de 6.255 ng·h/ml en el estado estacionario. La biodisponibilidad absoluta media del ticagrelor se estimó en un 36%. La ingestión de una comida rica en grasas aumentó en un 21% el AUC del ticagrelor y redujo en un 22% la C_{max} del metabolito activo pero no tuvo efecto alguno en la C_{max} del ticagrelor ni en el AUC del metabolito activo. Estos pequeños cambios se consideraron de importancia clínica mínima; por consiguiente, el ticagrelor se puede administrar con o sin alimentos. Ticagrelor así como su metabolito activo son sustratos de la P-gp. Ticagrelor en forma de comprimidos triturados mezclados con agua, administrados por vía oral o administrados a través de una sonda nasogástrica hasta el estómago, tiene una biodisponibilidad comparable a los comprimidos enteros con respecto al AUC y la C_{max} de ticagrelor y el metabolito activo. La exposición inicial (0,5 y 1 hora después de la dosis) de los comprimidos triturados de ticagrelor mezclados con agua fue mayor en comparación con la de los comprimidos enteros, con un perfil de concentración generalmente idéntico a partir de entonces (de 2 a 48 horas). *Distribución.* El volumen de distribución en estado de equilibrio del ticagrelor es de 87,5 l. El ticagrelor y el metabolito activo se unen en un gran porcentaje a las proteínas plasmáticas humanas (>99,0%). *Biotransformación.* CYP3A4 es el principal enzima responsable del metabolismo del ticagrelor y la formación del metabolito activo, y sus interacciones con otros sustratos del CYP3A van desde la activación hasta la inhibición. El principal metabolito del ticagrelor es AR-C124910XX, también es activo según demuestra su unión *in vitro* al receptor P2Y₁₂ de ADP en las plaquetas. La exposición sistémica al metabolito activo es aproximadamente un 30-40% de la obtenida con ticagrelor. *Eliminación.* La principal vía de eliminación del ticagrelor es por metabolismo hepático. Cuando se administra ticagrelor con marcaje radiactivo, la recuperación media de la radiactividad es de aproximadamente el 84% (57,8% en las heces, 26,5% en orina). La recuperación de ticagrelor y del metabolito activo en la orina fue inferior al 1% de la dosis. La principal vía de eliminación del metabolito activo probablemente sea por secreción biliar. La media de la t_{1/2} fue de aproximadamente 7 horas para ticagrelor y de 8,5 horas para el metabolito activo. *Poblaciones especiales.* *Pacientes de edad avanzada.* Se observaron exposiciones más altas a ticagrelor (aproximadamente 25% tanto para la C_{max} como para el AUC) y al metabolito activo en pacientes de edad avanzada (≥ 75 años) con SCA que en pacientes jóvenes según el análisis farmacocinético de la población. Esas diferencias no se consideran clínicamente significativas (ver sección 4.2). *Población pediátrica.* El ticagrelor no se ha evaluado en población pediátrica (ver las secciones 4.2 y 5.1). *Sexo.* Se observaron exposiciones más altas a ticagrelor y al metabolito activo en las mujeres que en los hombres. Las diferencias no se consideran clínicamente significativas. *Insuficiencia renal.* La exposición a ticagrelor fue casi un 20% menor y la exposición al metabolito activo fue aproximadamente un 17% mayor en los pacientes con insuficiencia renal grave (aclaramiento de creatinina <30 ml/min) en comparación con sujetos con una función renal normal. En pacientes con enfermedad renal terminal en hemodíalisis, el AUC y la C_{max} de ticagrelor 90 mg administrado en un día sin diálisis fueron un 38% y un 51% más altos comparados con sujetos con una función renal normal. Se observó un aumento similar en la exposición cuando ticagrelor se administró inmediatamente antes de la diálisis (49% y 61%, respectivamente) mostrando que ticagrelor no es dializable. La exposición al metabolito activo aumentó en menor medida (AUC 13,14% y C_{max} 17,36%). El efecto de inhibición de la agregación plaquetaria (IAP) de ticagrelor fue independiente de la diálisis en pacientes con enfermedad renal terminal y similar a los sujetos con función renal normal (ver sección 4.2). *Insuficiencia hepática.* La C_{max} y el AUC del ticagrelor fueron un 12% y un 23% mayores en los pacientes con insuficiencia hepática leve que en sujetos sanos correspondientes, respectivamente, sin embargo, el efecto IAP de ticagrelor fue similar entre los dos grupos. No se necesita ajuste de dosis para los pacientes con insuficiencia hepática leve. No se ha estudiado el ticagrelor en pacientes con insuficiencia hepática grave y no hay información farmacocinética en pacientes con insuficiencia hepática moderada. En pacientes que tenían elevación moderada o grave de una o más pruebas de función hepática en el momento basal, las concentraciones plasmáticas de ticagrelor fueron en promedio similares o ligeramente más altas en comparación con aquellos sin elevaciones basales. No se recomienda ajustar la dosis en pacientes con insuficiencia hepática moderada (ver las secciones 4.2 y 4.4). *Origen étnico.* Los pacientes de ascendencia asiática tienen una biodisponibilidad media que es un 39% mayor que la observada en pacientes de raza blanca. Los pacientes que se consideran de raza negra tuvieron una biodisponibilidad de ticagrelor que fue un 18% menor que los pacientes de raza blanca, en los estudios de farmacología clínica, la exposición (C_{max} y AUC) a ticagrelor en pacientes japoneses fue aproximadamente un 40% mayor (un 20% tras realizar los ajustes necesarios para tener en cuenta el peso corporal) que en los pacientes de raza blanca. La exposición en pacientes que se consideran hispanos o latinos fue similar a la de los blancos. **5.3 Datos preclínicos sobre seguridad.** Los datos preclínicos correspondientes al ticagrelor y a su metabolito principal no han demostrado un riesgo inaceptable de efectos adversos para el ser humano tras realizar los estudios convencionales de farmacología de seguridad, toxicidad a dosis únicas y repetidas y potencial genotóxico. Se observó irritación gastrointestinal en varias especies animales a niveles de exposición clínicamente relevantes (ver sección 4.8). En ratas hembras, el ticagrelor a dosis altas presentó un aumento de la incidencia de tumores uterinos (adenocarcinomas) y un aumento de la incidencia de adenomas hepáticos. El mecanismo de los tumores uterinos se debe probablemente a un desequilibrio hormonal cuyo efecto en ratas conduce al desarrollo de tumores. El mecanismo para los adenomas hepáticos se debe probablemente a una inducción enzimática en el hígado específica en roedores. Por lo tanto, no se considera que los hallazgos carcinogénicos tengan importancia en humanos. En ratas se observaron anomalías menores en el desarrollo con la dosis de toxicidad materna (margen de seguridad de 5,1). En conejos, se observó un ligero retraso en la madurez hepática y el desarrollo esquelético en fetos de madres con la dosis alta, sin que mostrara toxicidad materna (margen de seguridad de 4,5). Los estudios en ratas y conejos han mostrado toxicidad reproductiva, con un ligero descenso del aumento de peso materno y una reducción de la viabilidad neonatal y de peso al nacer, y retraso en el crecimiento. El ticagrelor produce ciclos irregulares (principalmente alargamiento del ciclo) en ratas hembra, pero no afectó a la fertilidad global en ratas macho y hembra. Los estudios farmacocinéticos llevados a cabo con ticagrelor radio marcado han demostrado que el compuesto original y sus metabolitos se excretan en la leche de las ratas (ver sección 4.6). **6. DATOS FARMACÉUTICOS. 6.1 Lista de excipientes.** Brilique 60 mg comprimidos recubiertos con película: Núcleo del comprimido, Manitol (E421), Fosfato hidrógeno de calcio dihidrato, Estearato de magnesio (E470b), Carboximetilalmidón sódico tipo A, Hidroxipropilcelulosa (E463). Recubrimiento del comprimido. Dióxido de titanio (E171), Óxido de hierro negro (E172), Óxido de hierro rojo (E172), Macrogol 400, Hipromelosa (E464). Brilique 90 mg comprimidos recubiertos con película: Núcleo del comprimido, Manitol (E421), Fosfato hidrógeno de calcio dihidrato, Estearato de magnesio (E470b), Carboximetilalmidón sódico tipo A, Hidroxipropilcelulosa (E463). Recubrimiento del comprimido. Talco, Dióxido de titanio (E171), Óxido de hierro amarillo (E172), Macrogol 400, Hipromelosa (E464). Brilique 90 mg comprimidos bucodispersables: Manitol (E421), Celulosa microcristalina (E460), Croscopolvidona (E1202), Xilitol (E967), Hidrogenofosfato de calcio anhídrido (E341), Fumarato de estearilo y sodio, Hidroxipropilcelulosa (E463), Sílice coloidal anhidra. **6.2 Incompatibilidades.** No procede. **6.3 Período de validez.** 3 años. **6.4 Precauciones especiales de conservación.** Este medicamento no requiere condiciones especiales de conservación. **6.5 Naturaleza y contenido del envase.** Brilique 60 mg comprimidos recubiertos con película: • Blister transparente de PVC/PVDC/Al (con símbolos de sol/luna) en envases de 60 comprimidos (6 blisters). Brilique 90 mg comprimidos recubiertos con película: • Blister transparente de PVC/PVDC/Al calendario (con símbolos de sol/luna) de 56 comprimidos (4 blisters). • Blister transparente de dosis unitaria con lámina perforada de PVC/PVDC/Al en envases de 100x1 comprimidos (10 blisters). Brilique 90 mg comprimidos bucodispersables: • Blister de dosis unitaria precortados de Al/Al en envases de 56 x 1 comprimidos (7 blisters). **6.6 Precauciones especiales de eliminación.** 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.** AstraZeneca AB. SE 151 85 Södertälje. Suecia. **8. NÚMERO(S) DE AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN.** EU/1/10/655/001-011. **9. FECHA DE LA PRIMERA AUTORIZACIÓN/RENOVACIÓN DE LA AUTORIZACIÓN.** Fecha de la primera autorización: 03 diciembre 2010. Fecha de la última renovación: 17 julio 2015. **10. FECHA DE LA REVISIÓN DEL TEXTO.** 09/2019. **RÉGIMEN DE PRESCRIPCIÓN Y DISPENSACIÓN.** Brilique 60 mg y 90 mg comprimidos recubiertos con película: Con receta médica. Visado de inspección previo a su dispensación con cargo al Sistema Nacional de Salud. Brilique 90 mg comprimidos bucodispersables: Con receta médica. **CONDICIONES DE LA PRESTACIÓN DEL SISTEMA NACIONAL DE SALUD.** Brilique 60mg, 60 comprimidos recubiertos con película: incluido en la oferta del SNS. Brilique 90mg, 56 comprimidos recubiertos con película: incluido en la oferta del SNS. Brilique 90mg, 100 comprimidos recubiertos con película: no incluido en la oferta del SNS. Brilique 90mg, 56 comprimidos bucodispersables: incluido en la oferta del SNS. **PRESENTACIÓN Y PRECIOS.** Brilique 60mg comprimidos con película: envase de 60 comprimidos, PVP: 63,04 €. PVP IVA: 65,57 €. Brilique 90 mg comprimidos con película: envase de 56 comprimidos, PVP: 86,16 €. PVP IVA: 89,61 €. Brilique 90 mg comprimidos con película: envase de 100 comprimidos (Envase Clínico): PVP: 119,88 €. PVP IVA: 124,68 €. Brilique 90 mg comprimidos bucodispersables: envase de 56 comprimidos (Envase Clínico): PVP: 67,13 €. PVP IVA: 69,82 €. **Para mayor información, dirigirse a AstraZeneca Farmacéutica Spain, S.A., Tfno: 900 200 444.** La información detallada de este medicamento está disponible en la página web de la Agencia Europea de Medicamentos <http://www.ema.europa.eu>. 12.Sep. 2019 (HIT).

1. NOMBRE DEL MEDICAMENTO. Symbicort 160 microgramos/4,5 microgramos/inhalación suspensión para inhalación en envase a presión. **2. COMPOSICIÓN CUALITATIVA Y CUANTITATIVA.** Cada dosis liberada (dosis liberada por la boquilla) contiene: budesónida, 160 microgramos/inhalación y formoterol fumarato dihidrato, 4,5 microgramos/inhalación. Dicha dosis equivale a una dosis medida que contiene: budesónida 200 microgramos/inhalación y formoterol fumarato dihidrato 6 microgramos/inhalación. 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 vial de aluminio insertado en un adaptador de color rojo con una tapa de color gris. **4. DATOS CLÍNICOS. 4.1 Indicaciones terapéuticas. Enfermedad Pulmonar Obstructiva Crónica (EPOC).** Symbicort está indicado en pacientes adultos, mayores de 18 años de edad, para el tratamiento sintomático de la enfermedad pulmonar obstructiva crónica (EPOC) con un volumen espiratorio forzado en el primer segundo (FEV₁) inferior al 70% del valor normal de referencia (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: vía inhalatoria. **Posología. EPOC, Dosis recomendada: Adultos:** 2 inhalaciones, dos veces al día. **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 budesónida 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. **Población pediátrica.** Hay poca experiencia con Symbicort 160 microgramos/4,5 microgramos en niños de 11 años de edad y menores, o en adolescentes de 12 a 17 años para el tratamiento sintomático de la EPOC. **Forma de administración. Instrucciones para el uso correcto de Symbicort:** Cuando se presiona el inhalador de Symbicort se libera del vial un volumen de la suspensión a gran velocidad. Cuando el paciente inspira a través de la boquilla, al mismo tiempo que ha presionado 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 de Symbicort. • 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. Haga que inhale al mismo tiempo que se acciona el inhalador para asegurar que los principios activos llegan 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 prescrita para reducir el riesgo de aparición de candidiasis orofaríngea. • 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 alguno de los excipientes incluidos en la sección 6.1. **4.4 Advertencias y precauciones especiales de empleo.** Se debe aconsejar a los pacientes que tengan siempre su inhalador de alivio a mano. Se debe recordar a los pacientes que utilicen las dosis de mantenimiento de Symbicort según prescripción, incluso en periodos asintomáticos. Se recomienda no suspender el tratamiento con Symbicort sin supervisión médica. Los pacientes deben consultar con su médico si consideran que el tratamiento no es eficaz. El deterioro repentino y progresivo en el control de la EPOC puede suponer una amenaza para la vida y el paciente deberá someterse a evaluación médica urgente. En estos casos puede ser necesario aumentar la dosis de corticoides, por ejemplo, un tratamiento con corticoides orales o con antibiótico, si hay signos de infección. No existen datos disponibles de estudios clínicos con Symbicort en pacientes con EPOC con un FEV₁ pre-broncodilatador > 50% del valor normal de referencia y con un FEV₁ post-broncodilatador < 70% del valor normal de referencia (ver sección 5.1). 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). 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 budesónida 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. 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 budesónida 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 budesónida inhalada puede seguir existiendo durante un tiempo considerable. En tales circunstancias, se deberá controlar regularmente el funcionamiento del eje hipotálamo-hipófisis-adrenal (HHA). 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 periodos 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. No se debe interrumpir bruscamente el tratamiento con esteroides sistémicos suplementarios. Durante la transición de tratamiento oral a tratamiento con Symbicort se produce, generalmente, una disminución 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 glucocorticoide general insuficiente si, ocasionalmente, aparecen síntomas tales como cansancio, cefaleas, náuseas y vómitos. En tales casos, es a veces 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 con el fin de minimizar el riesgo de infección orofaríngea por *Candida* (ver sección 4.8). 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. 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 cardiaca grave. Se debe tener precaución con los pacientes con intervalo QT_c prolongado, ya que el formoterol puede prolongar por sí solo este intervalo. Deberá evaluarse de nuevo la necesidad y la dosis de los corticoides inhalados en pacientes con tuberculosis pulmonar latente o activa, o infecciones fúngicas o víricas de las vías respiratorias. El tratamiento con dosis altas de agonistas β₂ adrenérgicos puede producir hipocalcemia potencialmente grave. La administración simultánea de agonistas β₂ adrenérgicos con otros medicamentos que reducen el potasio o potencian el efecto hipocalémico, por ej. derivados xantínicos, esteroides y diuréticos, puede agravar el efecto hipocalémico del agonista β₂ adrenérgico. En estos casos se recomienda controlar los niveles séricos de potasio. En pacientes diabéticos se recomiendan controles adicionales de la glucemia debido al efecto hiperglucémico de los agonistas β₂ adrenérgicos. Se pueden producir alteraciones visuales con el uso sistémico y tóxico 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. **Neumonía en pacientes con EPOC.** Se ha observado un aumento en la incidencia de neumonía, incluyendo neumonía que requiere hospitalización, en pacientes con EPOC que reciben corticoides inhalados. Existe alguna evidencia de un mayor riesgo de neumonía con el aumento de la dosis de esteroides, pero esto no ha sido demostrado de manera concluyente en todos los estudios. No hay evidencia clínica concluyente de diferencias intra-clase en la magnitud del riesgo de neumonía entre los corticoides inhalados. Los médicos deben permanecer vigilantes ante el posible desarrollo de neumonía en pacientes con EPOC, ya que las características clínicas de estas infecciones se superponen con los síntomas de exacerbación de la EPOC. Los factores de riesgo de neumonía en pacientes con EPOC incluyen el tabaquismo habitual, pacientes de edad avanzada, bajo índice de masa corporal (IMC) y EPOC grave. **4.5 Interacción con otros medicamentos y otras formas de interacción. Interacciones farmacocinéticas.** Es probable que los inhibidores potentes del CYP3A4 (por ej. ketoconazol, itraconazol, voriconazol, posaconazol, claritromicina, telitromicina, nefazodona y los inhibidores de la proteasa del VIH) aumenten considerablemente los niveles plasmáticos de la budesónida, 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 budesónida debería ser lo más amplio posible (ver sección 4.4). 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 budesónida administrada concomitantemente por vía oral (dosis única de 3 mg). Cuando el ketoconazol se administró 12 horas después de la budesónida 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 budesónida inhalada que indican que si se administran simultáneamente 200 mg de itraconazol con budesónida inhalada (dosis única de 1.000 mg), 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 y antidepresivos tricíclicos pueden prolongar el intervalo QT_c y aumentar el riesgo de arritmias ventriculares. Asimismo, la L-dopa, L-tiroxina, oxitocina y el alcohol pueden reducir la tolerancia cardiaca a los fármacos β₂ simpaticomiméticos. La administración simultánea de inhibidores de la monoaminooxidasa, 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 glucosídeos digitálicos. **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 budesónida 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 budesónida 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 glucocorticoide, en la producción de neurotransmisores y en el comportamiento, incluso con dosis por debajo de la teratogénica. Solo se debería utilizar Symbicort durante el embarazo cuando los beneficios superen los riesgos potenciales. **Lactancia.** La budesónida 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 budesónida 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 budesónida 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 β₂ adrenérgicos, 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 la budesónida y al formoterol se indican a continuación, clasificadas por sistemas orgánicos y frecuencias. Las frecuencias se definen como: muy frecuentes (≥1/10); frecuentes (≥1/100 a <1/100); poco frecuentes (≥1/1.000 a <1/100); raras (≥1/10.000 a <1/1.000); y muy raras (<1/10.000).

Tabla 1

Clasificación de órganos del sistema	Frecuencia	Reacción adversa
Infecciones e Infestaciones	Frecuentes	Candidiasis orofaríngea Neumonía (en pacientes con EPOC)
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 Muy raras	Hipocalcemia Hiperglucemia
Trastornos psiquiátricos	Poco frecuentes Muy raras	Agresividad, hiperactividad psicomotora, ansiedad, alteraciones del sueño Depresión, alteraciones del comportamiento (principalmente en niños)
Trastornos del sistema nervioso	Frecuentes Poco frecuentes Muy raras	Cefalea, temblor Mareo Alteraciones del gusto
Trastornos oculares	Poco frecuentes Muy raras	Visión borrosa (ver también sección 4.4) Cataratas y glaucoma
Trastornos cardíacos	Frecuentes Poco frecuentes Raras Muy raras	Palpitaciones Taquicardia Arritmias cardíacas, como fibrilación auricular, taquicardia supraventricular, extrasístoles Angina de pecho, prolongación del intervalo QT _c
Trastornos vasculares	Muy raras	Variaciones en la presión arterial
Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos	Frecuentes Raras	Irritación leve de garganta, tos, ronquera 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 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. 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 silbancos 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. **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: <https://www.notificaram.es>

4.9 Sobre dosis. La sobre dosis 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, hipocalemia, 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 sobre dosis aguda con budesónida, 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 hipercorticismo y supresión adrenal. Si el tratamiento con Symbicort ha de ser interrumpido debido a una sobre dosis 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 budesónida; ambos componentes tienen diferentes mecanismos de acción y sus efectos son aditivos en la reducción de las exacerbaciones de la EPOC. **Budesónida.** La budesónida 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 de la EPOC. La budesónida 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.** La eficacia y seguridad de Symbicort 160 microgramos/4,5 microgramos en el tratamiento sintomático de la EPOC han sido evaluadas en dos estudios de 12 meses de duración (Estudios 001 y 003) y un estudio de 6 meses de duración (Estudio 002). Se comparó la dosis de Symbicort 160 microgramos/4,5 microgramos, 2 inhalaciones dos veces al día, con la dosis correspondiente de formoterol fumarato dihidrato (4,5 μ g, 2 inhalaciones dos veces al día) en los Estudios 001, 002 y 003 y con la dosis correspondiente de budesónida (160 μ g, 2 inhalaciones 2 veces al día) en el Estudio 002. Los parámetros primarios de valoración fueron el FEV₁ pre-broncodilatador y el FEV₁ post-broncodilatador a la hora (Estudios 001 y 002) y las exacerbaciones de la EPOC (Estudio 003). Un total de 4.887 pacientes con EPOC moderada a grave fueron distribuidos al azar en los 3 estudios, de los cuales 1.178 recibieron Symbicort 160 microgramos/4,5 microgramos. El criterio de inclusión para los tres estudios fue un FEV₁ pre-broncodilatador \leq 50% del valor normal. La mediana del FEV₁ post-broncodilatador en el momento del cribado de los estudios fue del 39% del valor normal. En los Estudios 001 y 002, Symbicort 160/4,5 μ g fue superior a placebo en el FEV₁ post-broncodilatador (incremento medio de 180 mL y 170 mL, respectivamente) y en el FEV₁ pre-broncodilatador (valle) (incremento medio de 90 mL y 80 mL, respectivamente). En los Estudios 001 y 002, Symbicort 160/4,5 μ g también fue superior a formoterol en el FEV₁ post-broncodilatador (incremento medio de 30 mL y 40 mL, respectivamente) y en el FEV₁ pre-broncodilatador (valle) (incremento medio de 40 mL y 40 mL, respectivamente). En el estudio de 12 meses de duración (001), Symbicort 160 microgramos/4,5 microgramos logró una reducción estadísticamente significativa y clínicamente relevante de las exacerbaciones graves (definidas como un empeoramiento de la EPOC que requiere el uso de esteroides orales y/o hospitalización), con una reducción del 37% en la tasa de exacerbación ($p < 0,001$) en comparación con placebo y una reducción del 25% en la tasa de exacerbación ($p = 0,004$) en comparación con formoterol. Symbicort redujo de forma significativa el riesgo de la primera exacerbación grave en un 34% en comparación con placebo ($p < 0,001$) y en un 23% en comparación con formoterol ($p = 0,015$). En ambos estudios, Symbicort 160 microgramos/4,5 microgramos también redujo de forma significativa en comparación con placebo, la disnea, el uso diario de medicación de rescate, los despertares nocturnos y también mejoró la calidad de vida relacionada con la salud (medida por la puntuación total del cuestionario respiratorio de St. George). En subgrupos de pacientes en los Estudios 001 y 002 se obtuvieron determinaciones seriadas del FEV₁ a lo largo de 12 horas. La mediana del tiempo hasta el inicio de la broncodilatación ($>$ 15% de mejoría en el FEV₁) se observó a los 5 minutos en los pacientes que recibieron Symbicort 160 microgramos/4,5 microgramos. La mejoría máxima del FEV₁ tuvo lugar aproximadamente a las 2 horas post-broncodilatación. El efecto broncodilatador su mantuvo por lo general más allá de 12 horas. En un segundo estudio de 12 meses de duración (003), Symbicort 160 microgramos/4,5 microgramos logró reducciones estadísticamente significativas en las exacerbaciones graves en comparación con formoterol, con una reducción del 35% en el número de exacerbaciones ($p < 0,001$) y una reducción del 21% en el riesgo de la primera exacerbación ($p = 0,026$). El tratamiento fue bien tolerado. La evaluación de seguridad en los 3 ensayos reveló un perfil de seguridad para Symbicort coherente con los perfiles establecidos para Symbicort Turbuhaler y las monoterapias inhaladas de budesónida y formoterol. **Población pediátrica.** No hay un uso relevante de Symbicort 160 microgramos/4,5 microgramos en niños o adolescentes en el tratamiento sintomático de la EPOC. **5.2 Propiedades farmacocinéticas.** **Absorción.** Tras la administración de Symbicort (suspensión para inhalación en envase a presión) 160 microgramos/4,5 microgramos (dos o cuatro inhalaciones dos veces al día) durante 5 días en sujetos sanos, la concentración plasmática de budesónida aumentó generalmente en proporción a la dosis. El índice de acumulación para el grupo que recibió

dos inhalaciones dos veces al día fue de 1,32 para la budesónida y de 1,77 para formoterol. En un estudio de dosis única, se administraron 12 inhalaciones de Symbicort (suspensión para inhalación en envase a presión) 80 microgramos/4,5 microgramos (dosis total de 960/54 μ g) a pacientes con EPOC. La media de la concentración plasmática máxima de budesónida de 3,3 nmol/L se produjo a los 30 minutos después de la dosis, mientras que la concentración plasmática máxima de formoterol de 167 pmol/L se logró rápidamente a los 15 minutos después de la dosis. 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 μ g) y Symbicort Turbuhaler 160 microgramos/4,5 microgramos (dosis total de 1.280/36 μ g) a voluntarios sanos. Symbicort (suspensión para inhalación en envase a presión) liberó una cantidad de principio activo a la circulación sistémica similar a la de Symbicort Turbuhaler. El AUC para el componente de budesónida 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 budesónida 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) administrada 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 budesónida 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 hay evidencia de interacciones farmacocinéticas entre budesónida y formoterol. **Distribución y biotransformación.** La unión a proteínas plasmáticas del formoterol es aproximadamente del 50%, y su volumen de distribución de 4 l/kg; la unión a proteínas plasmáticas de la budesónida es del 90%, y el volumen de distribución de aproximadamente 3 l/kg. 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 budesónida 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-budesónida y 16-alfa-hidroxi-prednisolona, es inferior a un 1% de la presentada por budesónida. No existen indicios de interacciones metabólicas ni de reacciones de desplazamiento entre el formoterol y la budesónida. **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 semi vida de eliminación de 17 horas. La budesónida se elimina a través de un proceso metabólico catalizado principalmente por el enzima CYP3A4. Los metabolitos de la budesónida se eliminan como tales o en forma conjugada en la orina, habiéndose detectado solamente cantidades insignificantes de budesónida no modificada en la orina. La budesónida posee un alto grado de aclaramiento sistémico (aproximadamente 1,2 l/minuto) y su semi vida de eliminación tras la administración intravenosa es de un promedio de 4 horas. No se tienen datos de la farmacocinética de la budesónida o el formoterol en pacientes con insuficiencia renal. Los niveles plasmáticos de budesónida y formoterol pueden aumentar en pacientes con enfermedad hepática. **Linealidad/No linealidad.** La exposición sistémica de budesónida 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 budesónida 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 budesónida, 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. Los datos preclínicos sobre el propeleto HFA 227 sin CFC revelan que no hay riesgo especial para los seres humanos según los estudios convencionales de farmacología de seguridad, toxicidad de dosis repetidas, genotoxicidad, potencial carcinogénico y toxicidad para la reproducción y el desarrollo. **6. DATOS FARMACÉUTICOS. 6.1 Lista de excipientes.** Apafurano (HFA 227). Povidona. Macrogl 1000. **6.2 Incompatibilidades.** No aplicable. **6.3 Período de validez.** El período de validez de Symbicort tal y como está acondicionado para su venta es de 2 años. El período 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 recipiente contiene un líquido presurizado. No exponer a temperaturas superiores a 50 °C. No perforar el recipiente. El vial no debe romperse, pincharse ni quemarse, incluso cuando parezca que esté vacío. **6.5 Naturaleza y contenido del recipiente.** Recipiente presurizado que contiene un vial con un revestimiento interno de aluminio, sellado con una válvula dosificadora y unido a un indicador de dosis. El vial 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 120 inhalaciones de budesónida/formoterol fumarato dihidrato 160/4,5 microgramos después del cebado inicial. Cada inhalador está envuelto individualmente en una bolsa de papel de aluminio laminado que contiene un desecante. **6.6 Precauciones especiales de eliminación.** Ninguna especial. **7. TITULAR DE LA AUTORIZACION DE COMERCIALIZACION.** Laboratorio AstraZeneca Farmacéutica Spain, S.A. C/ Serrano Galvache, 56. Edificio Álamo - 28033 Madrid. España **8. NUMERO DE AUTORIZACION DE COMERCIALIZACION.** Nº Registro: 81.115. **9. FECHA DE LA PRIMERA AUTORIZACION/RENOVACION DE LA AUTORIZACION.** 13 de Septiembre 2016. **10. FECHA DE LA REVISION DEL TEXTO.** Mayo 2018. **REGIMEN DE PRESCRIPCION Y DISPENSACION.** Medicamento sujeto a prescripción médica. **CONDICIONES DE LA PRESTACION DEL SISTEMA NACIONAL DE SALUD.** Aportación reducida (cíclero). **PRESENTACION Y PRECIOS.** Symbicort 160 microgramos/4,5 microgramos/inhalación suspensión para inhalación en envase a presión. Envase con 120 dosis. PVP: 42,25 €; PVPiva: 43,94€. 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/>

Para mayor información, dirigirse a AstraZeneca Farmacéutica Spain, S.A., Tfno: 900 200 444

12.Feb.2019 (Amend mistakes spacer) / 24.May.2018 (SmPC)

1. NOMBRE DEL MEDICAMENTO. Symbicort Turbuhaler 80 microgramos/4,5 microgramos/inhalación polvo para inhalación. Symbicort Turbuhaler 160 microgramos/4,5 microgramos/inhalación polvo para inhalación. Symbicort forte Turbuhaler 320 microgramos/9 microgramos/inhalación polvo para inhalación. **2. COMPOSICIÓN CUALITATIVA Y CUANTITATIVA.** • Symbicort Turbuhaler 80 microgramos/4,5 microgramos/inhalación polvo para inhalación. Cada dosis liberada (dosis liberada por la boquilla) contiene: budesónida, 80 microgramos/inhalación y formoterol fumarato dihidrato, 4,5 microgramos/inhalación. Cada dosis medida contiene: budesónida 100 microgramos/inhalación y formoterol fumarato dihidrato 6 microgramos/inhalación. • **Excipiente con efecto conocido.** Lactosa monohidrato, 810 microgramos por dosis liberada. • Symbicort Turbuhaler 160 microgramos/4,5 microgramos/inhalación polvo para inhalación. Cada dosis liberada (dosis liberada por la boquilla) contiene: budesónida, 160 microgramos/inhalación y formoterol fumarato dihidrato, 4,5 microgramos/inhalación. Cada dosis medida contiene: budesónida 200 microgramos/inhalación y formoterol fumarato dihidrato 6 microgramos/inhalación. **Excipiente con efecto conocido.** Lactosa monohidrato, 730 microgramos por dosis liberada. • Symbicort forte Turbuhaler 320 microgramos/9 microgramos/inhalación polvo para inhalación. Cada dosis liberada (dosis que sale por la boquilla) contiene: budesónida, 320 microgramos/inhalación y formoterol fumarato dihidrato, 9 microgramos/inhalación. Cada dosis medida contiene: budesónida, 400 microgramos/inhalación y formoterol fumarato dihidrato 12 microgramos/inhalación. **Excipiente con efecto conocido.** Lactosa monohidrato, 491 microgramos por dosis liberada. Para consultar la lista completa de excipientes, ver sección 6.1. **3. FORMA FARMACÉUTICA.** Polvo para inhalación. Polvo blanco. **4. DATOS CLÍNICOS. 4.1 Indicaciones terapéuticas.** • Symbicort Turbuhaler 80 microgramos/4,5 microgramos/inhalación polvo para inhalación. **Asma.** Symbicort Turbuhaler está indicado en adultos, adolescentes y niños mayores de 6 años. Symbicort está indicado en 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 con agonistas β_2 -adrenérgicos de acción larga. **Nota:** El uso de Symbicort Turbuhaler 80 microgramos/4,5 microgramos/inhalación no está indicado en pacientes con asma grave. • Symbicort Turbuhaler 160 microgramos/4,5 microgramos/inhalación polvo para inhalación. **Asma.** Symbicort Turbuhaler está indicado en adultos y adolescentes a partir de 12 años de edad 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 con agonistas β_2 -adrenérgicos de acción larga. **Enfermedad Pulmonar Obstructiva Crónica (EPOC).** Symbicort Turbuhaler 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 el primer segundo (FEV₁) inferior al 70% del normal (post-broncodilatador), y un historial de exacerbaciones a pesar del tratamiento habitual con broncodilatadores (ver también sección 4.4). • Symbicort forte Turbuhaler 320 microgramos/9 microgramos/inhalación polvo para inhalación. **Asma.** Symbicort forte Turbuhaler está indicado en adultos y adolescentes de 12 a 17 años de edad, 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 con agonistas β_2 -adrenérgicos de acción larga. **Enfermedad Pulmonar Obstructiva Crónica (EPOC).** Symbicort forte Turbuhaler 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 el primer segundo (FEV₁) inferior al 70% del normal (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: Vía inhalatoria. **Posología.** **Asma.** • Symbicort Turbuhaler 80 microgramos/4,5 microgramos/inhalación polvo para inhalación. 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 solo 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 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):** 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. **Niños (a partir de 6 años):** 2 inhalaciones, dos veces al día. En la práctica habitual, cuando se ha conseguido controlar los síntomas con dos inhalaciones al día, y cuando el médico considere que es necesario un broncodilatador de acción larga en combinación con un corticoide inhalado para mantener el control de los síntomas, se puede reducir la dosis hasta la mínima eficaz administrando una sola inhalación al día de Symbicort. 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 6 años:** Debido a que los datos disponibles son limitados, Symbicort no está recomendado en niños menores de 6 años de edad. **B. Symbicort como tratamiento de mantenimiento y a demanda para el alivio de los síntomas:** Los pacientes utilizarán la 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 su inhalador de Symbicort para su uso a demanda. 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 2 inhalaciones al día, administradas como una inhalación por la mañana y otra por la noche, o bien como 2 inhalaciones por la mañana o por la noche. En respuesta a los síntomas, los pacientes realizarán 1 inhalación extra a demanda. Si los síntomas persisten pasados unos minutos, se realizará otra inhalación adicional. No se deberán realizar más de 6 inhalaciones de una sola vez. Normalmente no se requiere una dosis diaria total superior a 8 inhalaciones. Sin embargo, se podría usar una dosis total de hasta 12 inhalaciones diarias durante un periodo de tiempo limitado. A los pacientes que utilicen más de 8 inhalaciones al día se les deberá recomendar que acudan a su médico para su reevaluación, reconsiderando el 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 recomendando en niños. • Symbicort Turbuhaler 160 microgramos/4,5 microgramos/inhalación polvo para inhalación. 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 solo 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 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):** 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, y cuando el médico considere que es necesario un broncodilatador de acción larga en combinación con un corticoide inhalado para mantener el control de los síntomas, se puede reducir la dosis hasta la mínima eficaz administrando una sola inhalación al día de Symbicort. 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 (a partir de 6 años):** Existe una concentración menor (80 microgramos/4,5 microgramos/inhalación) disponible para niños de 6-11 años. **Niños menores de 6 años:** Debido a que los datos disponibles son limitados, Symbicort no está recomendado en niños menores de 6 años de edad. **B. Symbicort como tratamiento de mantenimiento y a demanda para el alivio de los síntomas:** Los pacientes utilizarán la 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 su inhalador de 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 una necesidad frecuente de broncodilatación sin la necesidad correspondiente de aumento de dosis de 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 2 inhalaciones al día, administradas como una inhalación por la mañana y otra por la noche, o bien como 2 inhalaciones por la mañana o por la noche. En algunos pacientes puede resultar adecuada una dosis de mantenimiento de 2 inhalaciones 2 veces al día. En respuesta a los síntomas, los pacientes realizarán 1 inhalación extra a demanda. Si los síntomas persisten pasados unos minutos, se realizará otra inhalación adicional. No se deberán realizar más de 6 inhalaciones de una sola vez. Normalmente no se requiere una dosis diaria total superior a 8 inhalaciones. Sin embargo, se podría usar una dosis total de hasta 12 inhalaciones diarias durante un periodo de tiempo limitado. A los pacientes que utilicen más de 8 inhalaciones al día se les deberá recomendar que acudan a su médico para su reevaluación, reconsiderando el 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 recomendando en niños. • Symbicort forte Turbuhaler 320 microgramos/9 microgramos/inhalación polvo para inhalación. 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 solo cuando se inicie el tratamiento de combinación sino también cuando se ajuste la dosis de mantenimiento. Si un paciente solo 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. **Dosis recomendadas: Adultos (a partir de 18 años):** 1 inhalación, dos veces al día. Algunos pacientes pueden requerir hasta un máximo de 2 inhalaciones dos veces al día. **Adolescentes (de 12 a 17 años de edad):** 1 inhalación, dos veces al día. El médico o profesional sanitario deberá evaluar periódicamente a los pacientes de tal forma que la dosis de Symbicort administrada sea siempre la óptima. La dosis debería ajustarse hasta la mínima necesaria para mantener un control efectivo de los síntomas. Cuando se mantenga el control de los síntomas a largo plazo con la dosis mínima recomendada, el paso siguiente sería probar con un corticoide inhalado solo. En la práctica habitual, cuando se ha conseguido controlar los síntomas con dos inhalaciones al día, y cuando el médico considere que es necesario un broncodilatador de acción larga para mantener el control de los síntomas, se puede reducir la dosis hasta la mínima eficaz administrando una sola inhalación al día de Symbicort. 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 (a partir de 6 años):** Existe una concentración menor (80 microgramos/4,5 microgramos/inhalación) para niños de 6 a 11 años. **Niños menores de 6 años:** Debido a que los datos disponibles son limitados, Symbicort no está recomendado en niños menores de 6 años de edad. Symbicort forte solo deberá utilizarse como tratamiento de mantenimiento, pero existen otras concentraciones menores para su utilización como tratamiento de mantenimiento y a demanda para el alivio de los síntomas (160 microgramos/4,5 microgramos/inhalación y 80 microgramos/4,5 microgramos/inhalación). **EPOC.** • Symbicort Turbuhaler 160 microgramos/4,5 microgramos/inhalación polvo para inhalación. **Dosis recomendadas: Adultos:** 2 inhalaciones, dos veces al día. • Symbicort forte Turbuhaler 320 microgramos/9 microgramos/inhalación polvo para inhalación. **Dosis recomendadas: Adultos:** 1 inhalación, dos veces al día. **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 budesónida 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 para el uso correcto de Symbicort Turbuhaler:** El inhalador se activa por la inspiración del paciente, es decir, que cuando el paciente inspira a través de la boquilla, el fármaco es transportado con el aire inspirado por las vías respiratorias. **Nota:** Es importante instruir al paciente para que: • lea cuidadosamente las instrucciones del prospecto que acompaña a cada inhalador de Symbicort Turbuhaler. • inspire fuerte y profundamente a través de la boquilla para asegurar que en los pulmones se alcance una dosis óptima liberada. • nunca expire a través de la boquilla. • vuelva a colocar la tapa del inhalador de Symbicort Turbuhaler después de su uso. • se enjuague la boca con agua tras haber inhalado la dosis de mantenimiento para disminuir el riesgo de aparición de candidiasis orofaríngea. Si esta infección se produce, el paciente también deberá enjuagarse la boca con agua después de las inhalaciones a demanda. Debido a la pequeña cantidad de fármaco administrada por el inhalador de Symbicort Turbuhaler, los pacientes pueden no notar sabor a ningún medicamento. **4.3 Contraindicaciones.** Hipersensibilidad a los principios activos o a alguno de los excipientes incluidos en la sección 6.1 (lactosa, que contiene pequeñas cantidades de proteínas de la leche). **4.4 Advertencias y precauciones especiales de empleo.** • Symbicort Turbuhaler 80 microgramos/4,5 microgramos/inhalación polvo para inhalación. Se recomienda reducir gradualmente la dosis cuando se interrumpa el tratamiento, no debiendo interrumpirse éste bruscamente. 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). Debe advertirse a los pacientes que el empeoramiento repentino y progresivo del control del asma o EPOC supone una amenaza potencial para la vida y que deben buscar atención médica urgente. En estos casos puede ser necesario aumentar la dosis de corticoides, por ejemplo, corticoides orales, o bien tratamiento antibiótico, si hay signos de infección. Se debe aconsejar a los pacientes que tengan siempre disponible su inhalador de alivio de los síntomas, bien sea Symbicort (para pacientes asmáticos que utilizan Symbicort 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 utilizan Symbicort solo 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. El uso preventivo de Symbicort, por ejemplo antes del ejercicio, no se ha estudiado. Las inhalaciones a demanda de Symbicort deberán realizarse en respuesta a los síntomas del asma, no estando indicadas para una utilización preventiva habitual, por ejemplo 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 podrá considerar la reducción gradual de la dosis de Symbicort. Es importante revisar periódicamente a los pacientes mientras se está reduciendo la dosis. Deberá utilizarse la dosis mínima eficaz de Symbicort (ver sección 4.2). 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. 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 y que consulten con su médico si los síntomas del asma permanecen no controlados o empeoran tras el inicio del tratamiento con Symbicort. No existen datos disponibles de estudios clínicos con Symbicort Turbuhaler en pacientes con EPOC con un FEV₁ pre-broncodilatador > 50% del normal y con un FEV₁ post-broncodilatador < 70% del normal (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 Symbicort y el paciente debe ser evaluado y tratado con una terapia alternativa si fuese necesario. Un broncoespasmo paradójico responde a un broncodilatador inhalado de acción rápida y debe tratarse 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 es menor cuando el tratamiento se inhala que cuando se administra 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). Deberían considerarse los efectos potenciales sobre los huesos, 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 (cantidad dosificada) de budesónida 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 Symbicort 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 una pauta con Symbicort. Los beneficios clínicos que se consiguen con la budesónida inhalada generalmente minimizan la necesidad de administrar esteroides orales, aunque los pacientes que han recibido corticoides orales y cambian a la vía respiratoria pueden mantener el riesgo de aparición de insuficiencia suprarrenal durante un tiempo considerable. Después de la interrupción de la terapia 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 budesónida 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 corticoides inhalados, sobre todo dosis superiores a las recomendadas, también puede dar lugar a una insuficiencia adrenal clínicamente significativa. Por lo tanto, la administración adicional de corticoides sistémicos se debe considerar durante periodos 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 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 budesónida inhalada no debe ser interrumpido bruscamente. Durante el paso de un tratamiento oral a un tratamiento con Symbicort, 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 glucocorticoideos 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 esta infección se produce, el paciente también deberá enjuagarse la boca con agua después de las inhalaciones a demanda. Debe evitarse el tratamiento concomitante con itraconazol, ritonavir u otros inhibidores potentes de CYP3A4 (ver sección 4.5). Si esto no fuera posible, debe 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. 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. 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 hipocalcemia potencialmente grave. La administración simultánea de agonistas β_2 -adrenérgicos con otros medicamentos que reducen el potasio o potencian el efecto hipocalcémico, por ej. derivados xantínicos, esteroides y diuréticos, puede agravar el efecto hipocalcémico del agonista β_2 -adrenérgico. Se debe tener especial precaución en 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. Debido al efecto hiperglucémico de los agonistas β_2 -adrenérgicos, se recomiendan controles adicionales de la glucemia en diabéticos. Se pueden producir alteraciones visuales con el uso sistémico y tóxico 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. Symbicort Turbuhaler contiene lactosa monohidrato (<1 mg/inhalación). Normalmente esta cantidad no causa problemas a las personas con intolerancia a la lactosa. El excipiente lactosa contiene pequeñas cantidades de proteínas de la leche que pueden provocar reacciones alérgicas. • **Symbicort Turbuhaler 160 microgramos/4,5 microgramos/inhalación polvo para inhalación.** 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. 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). Debe advertirse a los pacientes que el empeoramiento repentino y progresivo del control del asma o EPOC supone una amenaza potencial para la vida y que deben buscar atención médica urgente. En estos casos puede ser necesario aumentar la dosis de corticoides, por ejemplo, corticoides orales, o bien tratamiento antibiótico, si hay signos de infección. Se debe aconsejar a los pacientes que tengan siempre disponible su inhalador de alivio de los síntomas, bien sea Symbicort (para pacientes asmáticos que utilizan Symbicort 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 utilizan Symbicort solo 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. Una vez controlados los síntomas del asma, se podrá considerar la reducción gradual de la dosis de Symbicort. Es importante revisar periódicamente a los pacientes mientras se está reduciendo la dosis. Deberá utilizarse la dosis mínima eficaz de Symbicort (ver sección 4.2). 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. 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 y que consulten con su médico si los síntomas del asma permanecen no controlados o empeoran tras el inicio del tratamiento con Symbicort. No existen datos disponibles de estudios clínicos con Symbicort Turbuhaler en pacientes con EPOC con un FEV₁ pre-broncodilatador > 50% del normal y con un FEV₁ post-broncodilatador < 70% del normal (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 Symbicort y el paciente debe ser evaluado y tratado con una terapia alternativa si fuese necesario. Un broncoespasmo paradójico responde a un broncodilatador inhalado de acción rápida y debe tratarse 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 es menor cuando el tratamiento se inala que cuando se administra 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). Deberían considerarse los efectos potenciales sobre los huesos, 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 (cantidad dosificada) de budesónida inhalada o en adultos con dosis diarias de 400 microgramos (cantidad dosificada), no han mostrado ningún efecto significativo sobre la densidad mineral ósea. No existe información disponible de Symbicort 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 una pauta con Symbicort. Los beneficios clínicos que se consiguen con la budesónida inhalada generalmente minimizan la necesidad de administrar esteroides orales, aunque los pacientes que han recibido corticoides orales y cambian a la vía respiratoria pueden mantener el riesgo de aparición de insuficiencia suprarrenal durante un tiempo considerable. Después de la interrupción de la terapia 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 budesónida 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 corticoides inhalados, sobre todo dosis superiores a las recomendadas, también puede dar lugar a una insuficiencia adrenal clínicamente significativa. Por lo tanto, la administración adicional de corticoides sistémicos se debe considerar durante periodos 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 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 budesónida inhalada no debe ser interrumpido bruscamente. Durante el paso de un tratamiento oral a un tratamiento con Symbicort, 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 glucocorticoideos 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 esta infección se produce, el paciente también deberá enjuagarse la boca con agua después de las inhalaciones a demanda. Debe evitarse el tratamiento concomitante con itraconazol, ritonavir u otros inhibidores potentes de CYP3A4 (ver sección 4.5). Si esto no fuera posible, debe 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. 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. 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 hipocalcemia potencialmente grave. La administración simultánea de agonistas β_2 -adrenérgicos con otros medicamentos que reducen el potasio o potencian el efecto hipocalcémico, por ej. derivados xantínicos, esteroides y diuréticos, puede agravar el efecto hipocalcémico del agonista β_2 -adrenérgico. Se debe tener especial precaución en 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. Debido al efecto hiperglucémico de los agonistas β_2 -adrenérgicos, se recomiendan controles adicionales de la glucemia en diabéticos. Se pueden producir alteraciones visuales con el uso sistémico y tóxico 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. Symbicort Turbuhaler contiene lactosa monohidrato (<1 mg/inhalación). Normalmente esta cantidad no causa problemas a las personas con intolerancia a la lactosa. El excipiente lactosa contiene pequeñas cantidades de proteínas de la leche que pueden provocar reacciones alérgicas. • **Symbicort forte Turbuhaler 320 microgramos/9 microgramos/inhalación polvo para inhalación.** Se recomienda reducir gradualmente la dosis cuando se interrumpa el tratamiento, no debiendo interrumpirse éste bruscamente. 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 incremento del uso de broncodilatadores de acción rápida indica un empeoramiento de la enfermedad de base y obliga a reevaluar el tratamiento del asma. Debe advertirse a los pacientes que el empeoramiento repentino y progresivo del control del asma o EPOC supone una amenaza potencial para la vida y que deben buscar atención médica urgente. En estos casos puede ser necesario aumentar la dosis de corticoides, por ejemplo, corticoides orales, o bien tratamiento antibiótico, si hay signos de infección. Se debe aconsejar a los pacientes que tengan siempre disponible su inhalador de alivio de los síntomas. Se debe recordar a los pacientes que utilicen las dosis de mantenimiento de Symbicort que les hayan prescrito, incluso en periodos asintomáticos. Una vez controlados los síntomas del asma, se podrá considerar la reducción gradual de la dosis de Symbicort. Es importante revisar periódicamente a los pacientes mientras se está reduciendo la dosis. Deberá utilizarse la dosis mínima eficaz de Symbicort (ver sección 4.2). 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. 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 y que consulten con su médico si los síntomas del asma permanecen no controlados o empeoran tras el inicio del tratamiento con Symbicort. No existen datos disponibles de estudios clínicos con Symbicort forte Turbuhaler en pacientes con EPOC con un FEV₁ pre-broncodilatador > 50% del normal y con un FEV₁ post-broncodilatador < 70% del normal (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 Symbicort y el paciente debe ser evaluado y tratado con una terapia alternativa si fuera necesario. Un broncoespasmo paradójico responde a un broncodilatador inhalado de acción rápida y debe tratarse 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 es menor cuando el tratamiento se inhala que cuando se administra 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). Deberían considerarse los efectos potenciales sobre los huesos, 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 (cantidad dosificada) de budesónida 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 Symbicort 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 una pauta con Symbicort. Los beneficios clínicos que se consiguen con la budesónida inhalada generalmente minimizan la necesidad de administrar esteroides orales, aunque los pacientes que han recibido corticoides orales y cambian a la vía respiratoria pueden mantener el riesgo de aparición de insuficiencia suprarrenal durante un tiempo considerable. Después de la interrupción de la terapia 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 budesónida 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 corticoides inhalados, sobre todo dosis superiores a las recomendadas, también puede dar lugar a una insuficiencia adrenal clínicamente significativa. Por lo tanto, la administración adicional de corticoides sistémicos se debe considerar durante periodos 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 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 budesónida inhalada no debe ser interrumpido bruscamente. Durante el paso de un tratamiento oral a un tratamiento con Symbicort, 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 glucocorticoideos 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). Debe evitarse el tratamiento concomitante con itraconazol, ritonavir u otros inhibidores potentes de CYP3A4 (ver sección 4.5). Si esto no fuera posible, debe pasar el mayor tiempo posible entre la administración de los medicamentos que interaccionan entre sí. 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 QT, prolongado, ya que el formoterol por sí solo puede prolongar este intervalo. 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 hipocalcemia potencialmente grave. La administración simultánea de agonistas β_2 -adrenérgicos con otros medicamentos que reducen el potasio o potencian el efecto hipocalémico, por 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 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. Debido al efecto hiperglucémico de los agonistas β_2 -adrenérgicos, se recomiendan controles adicionales de la glucemia en diabéticos. Se pueden producir alteraciones visuales con el uso sistémico y tóxico 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. Symbicort Turbuhaler contiene lactosa monohidrato (<1 mg/inhalación). Normalmente esta cantidad no causa problemas a las personas con intolerancia 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 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 en la que se mantiene el control eficaz del asma, si es posible. Deben sopesarse 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 budesónida 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.** • Symbicort forte Turbuhaler 320 microgramos/9 microgramos/inhalación polvo para inhalación. • Symbicort Turbuhaler 160 microgramos/4,5 microgramos/inhalación polvo para inhalación. Se ha observado un aumento en la incidencia de neumonía, incluyendo neumonía que requiere hospitalización, en pacientes con EPOC que reciben corticoides inhalados. Existe alguna evidencia de un mayor riesgo de neumonía con el aumento de la dosis de esteroides, pero esto no ha sido demostrado de manera concluyente en todos los estudios. No hay evidencia clínica concluyente de diferencias intra-clase en la magnitud del riesgo de neumonía entre los corticoides inhalados. Los médicos deben permanecer vigilantes ante el posible desarrollo de neumonía en pacientes con EPOC, ya que las características clínicas de estas infecciones se superponen con los síntomas de exacerbación de la EPOC. Los factores de riesgo de neumonía en pacientes con EPOC incluyen el tabaquismo habitual, pacientes de edad avanzada, bajo índice de masa corporal (IMC) y EPOC grave. **4.5 Interacción con otros medicamentos y otras formas de interacción.** *Interacciones farmacocinéticas.* • Symbicort Turbuhaler 80 microgramos/4,5 microgramos/inhalación polvo para inhalación. • Symbicort Turbuhaler 160 microgramos/4,5 microgramos/inhalación polvo para inhalación. Es probable que los inhibidores potentes del CYP3A4 (por ej. ketoconazol, itraconazol, voriconazol, posaconazol, claritromicina, telitromicina, nefazodona y los inhibidores de la proteasa del VIH) aumenten considerablemente los niveles plasmáticos de la budesónida, por lo que se debe evitar su uso concomitante. Si esto no es posible, el intervalo de tiempo entre la administración del inhibidor y la budesónida debe ser lo más largo 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 los niveles plasmáticos de budesónida 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 budesónida 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 budesónida. Existen datos limitados acerca de la interacción con dosis altas de budesónida inhalada que indican que si se administran simultáneamente 200 mg de itraconazol con budesónida inhalada (dosis única de 1.000 µg), se puede producir un marcado aumento de los niveles plasmáticos (una media de 4 veces). • Symbicort forte Turbuhaler 320 microgramos/9 microgramos/inhalación polvo para inhalación. Es probable que los inhibidores potentes del CYP3A4 (por ej. ketoconazol, itraconazol, voriconazol, posaconazol, claritromicina, telitromicina, nefazodona y los inhibidores de la proteasa del VIH) aumenten considerablemente los niveles plasmáticos de la budesónida, por lo que se debe evitar su uso concomitante. Si esto no es posible, el intervalo de tiempo entre la administración del inhibidor y la budesónida debe ser lo más largo posible (ver sección 4.4). La administración una vez al día de 200 mg de ketoconazol, potente inhibidor del CYP3A4, aumentó los niveles plasmáticos de budesónida 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 budesónida 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 budesónida. Existen datos limitados acerca de la interacción con dosis altas de budesónida inhalada que indican que si se administran simultáneamente 200 mg de itraconazol con budesónida 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 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 su uso esté justificado. La administración simultánea de quinidina, disipiramide, procainamida, fenotiazinas, antihistamínicos (terfenadina), y antidepressivos tricíclicos pueden 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 monoaminooxidasa, incluyendo los medicamentos con propiedades similares como la furazolidona y procabazina, pueden 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 antiarrítmicos puede tener un efecto broncodilatador potencialmente aditivo. La hipocalcemia puede aumentar el riesgo de arritmias en pacientes tratados con glucósidos digitálicos. • Symbicort Turbuhaler 80 microgramos/4,5 microgramos/inhalación polvo para inhalación y Symbicort Turbuhaler 160 microgramos/4,5 microgramos/inhalación polvo para inhalación: El tratamiento con β_2 -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 budesónida y el formoterol interaccionen con otros fármacos indicados en el tratamiento del asma. **Población pediátrica.** Los estudios de interacciones se han realizado solo 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 budesónida durante el embarazo. Los datos obtenidos en un estudio del desarrollo embrionofetal 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 budesónida 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 glucocorticoide, en la producción de neurotransmisores y en el comportamiento, incluso con dosis por debajo de la teratogénica. Solo se debería utilizar Symbicort durante el embarazo cuando los beneficios superen los riesgos potenciales. Debe utilizarse la dosis mínima eficaz de budesónida necesaria para mantener controlado el asma. **Lactancia.** La budesónida 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. 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 budesónida 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 alta 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 budesónida y 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 agonistas

β_2 -adrenérgicos, 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 la budesónida y el 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

Sistema de clasificación de órganos	Frecuencia	Reacción adversa
Infecciones e Infestaciones	Frecuentes	Candidiasis orofaríngea Neumonía (en pacientes con EPOC) (Para: Symbicort Turbuhaler 160 microgramos/4,5 microgramos/inhalación polvo para inhalación y Symbicort forte Turbuhaler 320 microgramos/9 microgramos/inhalación polvo para inhalación)
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, 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 por *Candida*, los pacientes también deben 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 dificultad para respirar después de la administración. Un 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 administra 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 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 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 Sobre dosis.** La sobre dosis 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 sobre dosis aguda con budesónida, 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 hipercorticismo y supresión adrenal. Si el tratamiento con Symbicort ha de ser interrumpido debido a una sobre dosis de 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 Turbuhaler 80 microgramos/4,5 microgramos/inhalación polvo para inhalación. Symbicort Turbuhaler 160 microgramos/4,5 microgramos/inhalación polvo para inhalación. Symbicort contiene formoterol y budesónida; 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 budesónida y del 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. • Symbicort forte Turbuhaler 320 microgramos/9 microgramos/inhalación polvo para inhalación. Symbicort contiene formoterol y budesónida; ambos componentes tienen diferentes mecanismos de acción y sus efectos son aditivos en la reducción de las exacerbaciones del asma. El mecanismo de acción de ambos se describe a continuación. **Budesónida.** La budesónida es un glucocorticoide que tras la inhalación presenta una acción antiinflamatoria en las vías respiratorias dependiente de la dosis, lo que produce una reducción de los síntomas y un menor número de exacerbaciones del asma. La budesónida 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 a menos 12 horas después de una dosis única. **Eficacia clínica y seguridad.** **Asma.** • **Symbicort Turbuhaler 80 microgramos/4,5 microgramos/inhalación polvo para inhalación.** Symbicort Turbuhaler 160 microgramos/4,5 microgramos/inhalación polvo para inhalación. **Eficacia clínica del tratamiento de mantenimiento con budesónida/formoterol.** Se ha demostrado en estudios clínicos con adultos que cuando se añade formoterol a budesónida mejoran los síntomas y la función pulmonar y se reducen las exacerbaciones del asma. El efecto de budesónida/formoterol sobre la función pulmonar fue el mismo que el de la combinación no fija de budesónida y formoterol y mayor que el de la budesónida sola en dos estudios de 12 semanas de duración. En todos los grupos de tratamiento se utilizó un agonista β_2 -adrenérgico de acción corta a demanda. No se produjo ningún signo de que el efecto antiastmático se perdiera con el paso del tiempo. Se han llevado a cabo dos estudios pediátricos de 12 semanas de duración, en los que se administró una dosis de mantenimiento de budesónida/formoterol (2 inhalaciones de 80/4,5 microgramos dos veces al día) y un agonista β_2 -adrenérgico de acción corta a demanda a 265 niños de 6-11 años de edad. En ambos estudios, se demostró una mejoría en la función pulmonar de los niños, junto con una buena tolerancia del tratamiento en comparación con la dosis correspondiente de budesónida sola. **Eficacia clínica del tratamiento de mantenimiento y a demanda para el alivio de los síntomas con budesónida/formoterol.** En 5 estudios 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 al tratamiento de mantenimiento y a demanda para el alivio de los síntomas con budesónida/formoterol). 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 budesónida/formoterol produjo una reducción estadística y clínicamente significativa de las exacerbaciones graves. Se incluyó una comparación de budesónida/formoterol a la dosis mayor de mantenimiento con terbutalina como tratamiento a demanda (estudio 735), y budesónida/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 budesónida/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-año
Estudio 735 6 meses	Budesónida/formoterol 160/4,5 µg 2 veces al día + a demanda	1.103	125	0,23^b
	Budesónida/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	Budesónida/formoterol 160/4,5 µg 2 veces al día + a demanda	1.107	194	0,19^b
	Budesónida/formoterol 160/4,5 µg 2 veces al día + formoterol 4,5 µg a demanda	1.137	296	0,29
	Budesónida/formoterol 160/4,5 µg 2 veces al día + terbutalina 0,4 mg a demanda	1.138	377	0,37

^a Hospitalización/tratamiento de urgencia o tratamiento con corticoides 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 budesónida/formoterol fue limitado, y este uso fue infrecuente. En otros 2 estudios con pacientes que acudieron al médico debido a síntomas agudos de asma, budesónida/formoterol proporcionó un alivio rápido y eficaz de la broncoconstricción, similar a salbutamol y a formoterol. • **Symbicort forte Turbuhaler 320 microgramos/9 microgramos/inhalación polvo para inhalación.** Se ha demostrado en estudios clínicos con adultos que cuando se añade formoterol a la budesónida mejoran los síntomas y la función pulmonar, y se reducen las exacerbaciones del asma. El efecto de budesónida/formoterol sobre la función pulmonar fue el mismo que el de la combinación no fija de budesónida y formoterol y mayor que el de la budesónida sola en dos estudios de 12 semanas de duración. En todos los grupos de tratamiento se utilizó un agonista β_2 -adrenérgico de acción corta a demanda. No se produjo ningún signo de que el efecto antiastmático se perdiera con el paso del tiempo. Se han llevado a cabo dos estudios pediátricos de 12 semanas de duración, en los que se administró una dosis de mantenimiento de budesónida/formoterol (2 inhalaciones de 80/4,5 microgramos dos veces al día) y un agonista β_2 -adrenérgico de acción corta a demanda a 265 niños de 6-11 años de edad. En ambos estudios, se demostró una mejoría en la función pulmonar de los niños, junto con una buena tolerancia del tratamiento en comparación con la dosis correspondiente de budesónida sola. **EPOC.** • **Symbicort Turbuhaler 160 microgramos/4,5 microgramos/inhalación polvo para inhalación.** Symbicort forte Turbuhaler 320 microgramos/9 microgramos/inhalación polvo para inhalación. 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 budesónida/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 budesónida/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 budesónida/formoterol no fue superior al tratamiento con formoterol solo. **5.2 Propiedades farmacocinéticas.** **Absorción.**

La combinación a dosis fija de budesónida y formoterol, y los correspondientes productos por separado han demostrado ser bioequivalentes con respecto a la exposición sistémica de budesónida 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 budesónida y el formoterol. Los parámetros farmacocinéticos de la budesónida y el formoterol por separado y los de la combinación a dosis fija, son comparables, aunque tras la administración de la combinación fija, el AUC de la budesónida es ligeramente mayor, su tasa de absorción más rápida y su C_{max} más alta que la de los componentes por separado; en el caso del formoterol, la C_{max} fue similar. La budesónida inhalada se absorbe rápidamente y la C_{max} se alcanza a los 30 minutos de la inhalación. En estudios clínicos 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 de edad 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 de la inhalación. En estudios clínicos 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 del formoterol es aproximadamente del 50%, y su volumen de distribución de 4 l/kg; la unión a proteínas plasmáticas de la budesónida es del 90%, y el volumen de distribución de aproximadamente 3 l/kg. 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 budesónida 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-budesónida y 16-alfa-hidroxi-prednisolona, es inferior a un 1% de la presentada por budesónida. No existen indicios de interacciones metabólicas ni de reacciones de desplazamiento entre el formoterol y la budesónida. **Eliminación.** La mayor parte de una dosis de formoterol se transforma por metabolismo hepático y se elimina 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 budesónida se elimina a través de un proceso metabólico catalizado principalmente por el enzima CYP3A4. Los metabolitos de la budesónida se eliminan como tales o en forma conjugada en la orina, habiéndose detectado solamente cantidades insignificantes de budesónida no modificada en la orina. La budesónida 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 ha estudiado la farmacocinética del formoterol en niños. No se tienen datos de la farmacocinética de la budesónida o el formoterol en pacientes con insuficiencia renal. Los niveles plasmáticos de budesónida y formoterol pueden aumentar en pacientes con enfermedad hepática. **Linealidad/No linealidad.** La exposición sistémica de budesónida 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 budesónida y formoterol en combinación o por separado constituye una exacerbación de su actividad farmacológica. En estudios de reproducción en animales, los corticoides como la budesónida, inducen malformaciones, como paladar hendido o malformaciones esqueléticas, aunque estos resultados experimentales en animales no parecen ser relevantes para el hombre a las dosis habitualmente recomendadas. Los estudios con formoterol han demostrado una reducción de la fertilidad en ratas macho tras la administración sistémica de altas dosis de formoterol, así como pérdidas de implantación del óvulo, menor supervivencia post-natal temprana y menor peso al nacimiento con dosis de formoterol considerablemente más altas de las habitualmente utilizadas en la clínica. Sin embargo, estos resultados experimentales en animales no parecen ser relevantes para el hombre. **6. DATOS FARMACÉUTICOS. 6.1 Lista de excipientes.** Lactosa monohidrato (que contiene proteínas de la leche). **6.2 Incompatibilidades.** No procede. **6.3 Período de validez.** 3 años. **6.4 Precauciones especiales de conservación.** Este medicamento no requiere condiciones especiales de conservación. **6.5 Naturaleza y contenido del envase.** • **Symbicort Turbuhaler 160 microgramos/4,5 microgramos/inhalación polvo para inhalación.** Symbicort Turbuhaler es un inhalador multidosis de polvo seco que libera la dosis por simple inspiración del paciente. El inhalador es blanco con una rosca roja. El inhalador está formado por distintos materiales de plástico (PP, PC, HDPE, LDPE, LLDPE, PBT). En cada envase se incluye 1 inhalador que contiene 30 dosis o se incluyen 1, 2, 3, 10 o 18 inhaladores que contienen 60 o 120 dosis. • **Symbicort Turbuhaler 80 microgramos/4,5 microgramos/inhalación polvo para inhalación o Symbicort forte Turbuhaler 320 microgramos/9 microgramos/inhalación polvo para inhalación.** Symbicort Turbuhaler es un inhalador multidosis de polvo seco que libera la dosis por simple inspiración del paciente. El inhalador es blanco con una rosca roja. El inhalador está formado por distintos materiales de plástico (PP, PC, HDPE, LDPE, LLDPE, PBT). En cada envase se incluyen 1, 2, 3, 10 o 18 inhaladores que contienen 60 o 120 dosis. Puede que solamente estén comercializados algunos tamaños de envases. **6.6 Precauciones especiales de eliminación.** • **Symbicort Turbuhaler 160 microgramos/4,5 microgramos/inhalación polvo para inhalación.** 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. • **Symbicort Turbuhaler 80 microgramos/4,5 microgramos/inhalación polvo para inhalación o Symbicort forte Turbuhaler 320 microgramos/9 microgramos/inhalación polvo para inhalación.** Ninguna especial. **7. TITULAR DE LA AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN.** AstraZeneca Farmacéutica Spain, S.A. C/ Serrano Galvache, 56 - Edificio Álamo, 28033 Madrid España. **8. NÚMERO DE AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN.** Symbicort Turbuhaler 80 microgramos/4,5 microgramos/inhalación polvo para inhalación: Nº Registro: 63.956. Symbicort Turbuhaler 160 microgramos/4,5 microgramos/inhalación polvo para inhalación: Nº Registro: 63.958. Symbicort forte Turbuhaler 320 microgramos/9 microgramos/inhalación polvo para inhalación: Nº Registro: 65.044. **9. FECHA DE LA PRIMERA AUTORIZACIÓN/RENOVACIÓN DE LA AUTORIZACIÓN.** • **Symbicort Turbuhaler 80 microgramos/4,5 microgramos/inhalación polvo para inhalación.** Symbicort Turbuhaler 160 microgramos/4,5 microgramos/inhalación polvo para inhalación. Fecha de la primera autorización: 4 Junio 2001. Fecha de la última renovación: 1 Julio 2014. • **Symbicort forte Turbuhaler 320 microgramos/9 microgramos/inhalación polvo para inhalación.** Fecha de la primera autorización: 18 Octubre 2002. Fecha de la última renovación: 1 Julio 2014. **10. FECHA DE LA REVISIÓN DEL TEXTO.** Julio 2019. **REGIMEN DE PRESCRIPCIÓN Y DISPENSACIÓN.** Medicamento sujeto a prescripción médica. **CONDICIONES DE LA PRESTACIÓN DEL SISTEMA NACIONAL DE SALUD.** Aportación reducida (cícero). **PRESENTACIÓN/ES Y PRECIOS.** Symbicort Turbuhaler 80 microgramos/4,5 microgramos/inhalación polvo para inhalación. Envase con 120 dosis. PVP: 42,25 €; PVPiva: 43,94€. Symbicort Turbuhaler 160 microgramos/4,5 microgramos/inhalación polvo para inhalación. Envase con 120 dosis. PVP: 42,25 €; PVPiva: 43,94€. Symbicort forte Turbuhaler 320 microgramos/9 microgramos/inhalación polvo para inhalación. Envase con 60 dosis. PVP: 42,25 €; PVPiva: 43,94€. La información detallada de este medicamento está disponible en la página web de la Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios (AEMPS) <http://www.aemps.gob.es/> **Para mayor información, dirigirse a AstraZeneca Farmacéutica Spain, S.A., Tfno: 900 200 444** 31.Jul.2019 (Var type II EIB+AIB) / 31.Jul.2019 (SmPC)