

**FOLLETO INFORMACIÓN AL PROFESIONAL**  
**VANNAIR SUSPENSIÓN PARA INHALACIÓN ORAL**  
**80/4,5 mcg/dosis y 160/4,5 mcg/dosis**

**1. NOMBRE DEL PRODUCTO MEDICINAL**

VANNAIR 80/4.5 microgramos/dosis, inhalación presurizada, suspensión.

VANNAIR 160/4.5 microgramos/ dosis, inhalación presurizada, suspensión.

**2. COMPOSICIÓN CUALICUANTITATIVA**

Cada aplicación (dosis entregada, la cantidad de fármaco que sale de la boquilla) contiene 80 o 160 microgramos de budesonida y 4.5 microgramos de formoterol fumarato dihidrato.

El formoterol fumarato dihidrato en adelante se denomina como "formoterol."

Para los excipientes, ver la sección 6.1.

**3. PRESENTACIÓN FARMACÉUTICA**

Suspensión presurizada para inhalación.

**4. ESPECIFICACIONES CLÍNICAS**

**4.1 Indicaciones terapéuticas**

**Vannair 80/4.5 está indicado:**

- Para el tratamiento regular del asma, cuando conviene utilizar una combinación (un corticosteroide y un agonista beta de acción prolongada inhalados) en:
  - Pacientes que no han logrado un control adecuado con corticosteroides inhalados y agonistas beta2 de acción corta inhalados "según las necesidades"
- o como terapia alternativa en:
  - Pacientes que han logrado un control adecuado con corticosteroides y agonistas beta2 de acción prolongada inhalados.

**Vannair 160/4.5 está indicado para:**

El tratamiento regular del asma, cuando conviene utilizar una combinación (un corticosteroide y un agonista beta de acción prolongada inhalados) en:

- Pacientes que no han logrado un control adecuado con corticosteroides inhalados y agonistas beta 2 de acción corta inhalados "según las necesidades"

**FOLLETO INFORMACIÓN AL PROFESIONAL**  
**VANNAIR SUSPENSIÓN PARA INHALACIÓN ORAL 80/4,5 mcg/dosis y 160/4,5 mcg/dosis**  
**Budesonida/Formoterol**

o como terapia alternativa en:

- Pacientes que han logrado un control adecuado con corticosteroides y agonistas beta 2 de acción prolongada inhalados.
- Para el tratamiento sintomático de pacientes con enfermedad pulmonar obstructiva crónica (EPOC) severa ( $VEF1 < 50\%$  del valor normal previsto) y antecedentes de exacerbaciones repetidas, que presentan síntomas significativos pese a un tratamiento regular con broncodilatadores de acción prolongada.

#### **4.2 Posología y método de administración**

La dosificación de VANNAIR se debe individualizar según la severidad de la enfermedad.

Cuando se ha alcanzado el control, la dosis se debe titular a la dosis más baja en la cual se mantiene el control eficaz de los síntomas.

**Tabla 1. Instrucciones de dosificación – Terapia de mantenimiento con Vannair**

| <b>Grupo etario</b>         | <b>Vannair 80/4,5 mcg/dosis</b>                                                                                                                                                                                                                                                                     | <b>Vannair 160/4,5 mcg/dosis</b>                                                        |
|-----------------------------|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-----------------------------------------------------------------------------------------|
| Adultos (18 años y mayores) | 2 inhalaciones una o dos veces al día. En algunos casos, se puede requerir hasta un máximo de 4 inhalaciones dos veces al día como dosis de mantenimiento o temporalmente durante el empeoramiento del asma. La dosis máxima diaria recomendada es de 640 mcg de budesonida y 36 mcg de formoterol. | 2 inhalaciones una o dos veces al día. Dosis máxima diaria recomendada: 4 inhalaciones. |
| Adolescentes (12-17 años)   | 2 inhalaciones una o dos veces al día. Durante el empeoramiento del asma, la dosis puede aumentarse temporalmente a un máximo de 4 inhalaciones dos veces al día. La dosis máxima diaria recomendada es de 640 mcg de budesonida y 36 mcg de formoterol.                                            | 2 inhalaciones una o dos veces al día. Dosis máxima diaria recomendada: 4 inhalaciones. |
| Niños (6-11 años)           | 2 inhalaciones dos veces al día. Dosis diaria máxima                                                                                                                                                                                                                                                |                                                                                         |

2/14

Esta información es propiedad del grupo empresarial AstraZeneca y es confidencial. Se entrega a las autoridades reglamentarias exclusivamente para los efectos de la solicitud referente al producto citado arriba. Se prohíbe la reproducción, divulgación o utilización total o parcial de este documento o de su contenido, excepto para los efectos indicados, salvo a petición expresa del propietario y con su consentimiento por escrito.

Preparado en base a CDS 201710 Symbicort CPI CL, Doc ID-003710144 v1.0

Aprobación ISP Res. RW N° 2786/19; 2790/19 (04-feb-2019)

**FOLLETO INFORMACIÓN AL PROFESIONAL**  
**VANNAIR SUSPENSIÓN PARA INHALACIÓN ORAL 80/4,5 mcg/dosis y 160/4,5 mcg/dosis**  
**Budesonida/Formoterol**

|  |                              |  |
|--|------------------------------|--|
|  | recomendada: 4 inhalaciones. |  |
|--|------------------------------|--|

**Tabla 2. Instrucciones de dosificación – EPOC**

| Grupo etario                | Vannair 80/4,5 mcg/dosis                                                          | Vannair 160/4,5 mcg/dosis                                                         |
|-----------------------------|-----------------------------------------------------------------------------------|-----------------------------------------------------------------------------------|
| Adultos (18 años y mayores) | La eficacia y seguridad no han sido estudiados para Vannair 80/4.5 mcg/actuation. | 2 inhalaciones dos veces al día. Dosis diaria máxima recomendada: 4 inhalaciones. |

### Información general

Se deberá informar al paciente que para obtener un óptimo beneficio VANNAIR pMDI deberá usarse incluso cuando el paciente está asintomático.

No existen requisitos especiales de dosificación para pacientes adultos mayores.

No hay datos disponibles para el uso de VANNAIR en pacientes con insuficiencia hepática o renal. Dado que budesonida y el formoterol se eliminan primordialmente vía metabolismo hepático, se puede esperar una mayor exposición en pacientes con enfermedades hepáticas severas.

### Instrucciones para el uso adecuado de VANNAIR

Al utilizar VANNAIR, un volumen de la suspensión se expelle a alta velocidad desde el dispositivo. Cuando el paciente inhala a través de la boquilla al mismo tiempo que actúa el inhalador, la sustancia seguirá el aire inspirado dentro de las vías aéreas.

**Nota:** Es importante indicarle al paciente que:

- Lea cuidadosamente las instrucciones para el uso en el Folleto de información al paciente que se incluye junto con cada inhalador.
- Agite el inhalador suavemente antes de cada uso para mezclar su contenido correctamente.
- Prepare el inhalador presionándolo dos veces en el aire cuando el inhalador es nuevo, no se ha utilizado durante más de una semana o si se ha caído.
  - Coloque la boquilla en la boca. Mientras respira lenta y profundamente, presione firmemente el dispositivo para liberar el medicamento. Continúe inspirando y manteniendo la respiración por aproximadamente 10 segundos o mientras se sienta cómodo.
- Agite nuevamente el inhalador y repita la operación.
- Enjuague la boca con agua después de inhalar la dosis de mantenimiento prescrita para minimizar el riesgo de candidiasis orofaríngeas.

**FOLLETO INFORMACIÓN AL PROFESIONAL**  
**VANNAIR SUSPENSIÓN PARA INHALACIÓN ORAL 80/4,5 mcg/dosis y 160/4,5 mcg/dosis**  
**Budesonida/Formoterol**

- Limpie la boquilla del inhalador regularmente, por lo menos una vez por semana con un paño seco limpio.
- No sumerja el inhalador en agua.

Para obtener instrucciones sobre el uso correcto de Vannair con la aerocámara para permitir a los pacientes con dificultades para coordinar la inhalación con la aplicación, como niños pequeños o adultos mayores, ver la sección 6.6 Instrucciones de uso, manipulación y eliminación.

#### **4.3       Contraindicaciones**

Hipersensibilidad (alergia) a la budesonida, al formoterol o a cualquiera de los excipientes.

#### **4.4       Advertencias especiales y precauciones especiales para el uso**

Se recomienda que la dosis se reduzca gradualmente cuando se discontinúa el tratamiento a largo plazo, del mismo modo, el tratamiento no debe detenerse abruptamente.

Si los pacientes consideran que el tratamiento no es eficaz, o que exceden la dosis prescrita de VANNAIR, deben consultar a su médico. El deterioro repentino y progresivo en el control del asma o EPOC es potencialmente de riesgo a la vida y el paciente debe ser sometido a evaluación médica urgente. En esta situación, se debe considerar la necesidad de incrementar la terapia con corticosteroides, es decir, un curso de corticosteroides orales, o tratamiento antibiótico si una infección está presente.

Se debe advertir a los pacientes que tengan disponible un broncodilatador de acción rápida (de alivio) por separado para su uso en todo momento.

El tratamiento con VANNAIR no se debe utilizar para tratar una exacerbación severa.

Los médicos deben monitorear cercanamente el crecimiento de los niños y de los adolescentes que toman corticosteroides a largo plazo por cualquier vía, y medir los beneficios de la terapia concorticosteroide contra un posible riesgo de la supresión del crecimiento (véase la sección 5.1).

Se debe tener especial cuidado en los pacientes que se transfieren desde los esteroides orales, puesto que pueden permanecer en riesgo de deterioro de la función suprarrenal durante un tiempo considerable. Los pacientes que han requerido una dosis alta de corticosteroides de emergencia o un tratamiento prolongado con la dosis más alta recomendada de corticosteroides inhalados, también pueden estar en riesgo. Estos pacientes pueden exhibir signos y síntomas de insuficiencia suprarrenal cuando están expuestos a estrés severo. Se deberá considerar una cobertura adicional con corticosteroides sistémicos durante períodos de estrés severo o en caso de cirugía electiva.

VANNAIR se debe administrar con precaución en pacientes con trastornos cardiovasculares severos (incluyendo anormalidades del ritmo cardíaco), diabetes mellitus, hipocalcemia no tratada o tirotoxicosis.

**FOLLETO INFORMACIÓN AL PROFESIONAL**  
**VANNAIR SUSPENSIÓN PARA INHALACIÓN ORAL 80/4,5 mcg/dosis y 160/4,5 mcg/dosis**  
**Budesonida/Formoterol**

Dosis altas de agonistas beta<sub>2</sub> pueden disminuir el S-potasio induciendo una redistribución del potasio desde el compartimiento extracelular al intracelular, vía la estimulación de la Na<sup>+</sup>/K<sup>+</sup>-ATPasa en las células musculares. Se desconoce la importancia clínica de este efecto.

Los estudios clínicos y los metaanálisis indican que el tratamiento de EPOC con corticosteroides inhalados puede conducir a un mayor riesgo de neumonía. Sin embargo, el riesgo absoluto por budesonida es pequeño. Un metaanálisis de 11 estudios doble ciego de EPOC que incluyó 10570 pacientes no demostró un aumento estadísticamente significativo del riesgo de neumonía en pacientes tratados con budesonida (con o sin formoterol) en comparación con tratamientos que no contienen budesonida (placebo o formoterol). La tasa de incidencia de neumonía reportada como un evento adverso grave fue de 1.9% por año en tratamientos que contienen budesonida y 1.5% por año en tratamientos que no contienen budesonida. La razón de riesgo combinado que compara todos los tratamientos que contienen budesonida versus los tratamientos que no contienen budesonida fue 1,15 (IC del 95%: 0,83, 1,57). La razón de riesgo combinado que compara budesonida/formoterol versus formoterol o placebo fue de 1,00 (IC del 95%: 0,69, 1,44). No se ha establecido una relación causal con los productos que contienen budesonida.

#### **4.5 Interacción con otros productos medicinales y otras formas de interacción**

##### **Interacciones farmacocinéticas**

El metabolismo de budesonida es mediado primordialmente por la enzima CYP3A4. Los inhibidores de esta enzima, por ejemplo, ketoconazol, pueden por lo tanto, aumentar la exposición de sistémica a budesonida. Esto es de importancia clínica limitada para el tratamiento a corto plazo (1-2 semanas) con ketoconazol, pero se debe tomar en consideración durante el tratamiento a largo plazo con ketoconazol.

##### **Interacciones farmacodinámicas**

Los bloqueadores beta-adrenérgicos (incluyendo gotas para los ojos) pueden debilitar o inhibir el efecto del formoterol.

No se ha observado que budesonida y el formoterol interactúen con ningún otro fármaco usado en el tratamiento del asma.

#### **4.6 Embarazo y Lactancia**

Para VANNAIR o el tratamiento concomitante con budesonida y formoterol no se dispone de datos clínicos sobre exposición durante el embarazo. Los datos de un estudio de desarrollo embrionofetal en la rata, utilizando la formulación de VANNAIR, no mostraron ninguna evidencia de ningún efecto adicional de la combinación o evidencia de algún efecto atribuible a los excipientes en el roedor.

**FOLLETO INFORMACIÓN AL PROFESIONAL**  
**VANNAIR SUSPENSIÓN PARA INHALACIÓN ORAL 80/4,5 mcg/dosis y 160/4,5 mcg/dosis**  
**Budesonida/Formoterol**

No existen datos adecuados sobre el uso de formoterol en mujeres embarazadas. En estudios en animales el formoterol ha causado efectos adversos en estudios de reproducción a niveles de exposición sistémica muy altos (véase la sección 5.3).

Los datos sobre el uso de budesonida inhalada en más de 2500 embarazos expuestos indican que no hay un aumento del riesgo teratogénico asociado con la budesonida.

Durante el embarazo, VANNAIR se debe utilizar solamente después de una evaluación cuidadosa, especialmente durante los primeros 3 meses y poco después del parto. Se deberá utilizar la dosis efectiva más baja de budesonida necesaria para mantener el control adecuado del asma.

Un estudio de farmacología clínica ha demostrado que budesonida inhalada Turbuhaler se excreta en la leche materna. Sin embargo, budesonida no fue detectada en las muestras de sangre en lactantes. Según los parámetros farmacocinéticos, se estima que la concentración plasmática en el niño es menor al 0,17% de la concentración plasmática de la madre. En consecuencia, no se prevén efectos debidos a la budesonida en los niños lactantes cuyas madres están recibiendo dosis terapéuticas de Vannair. Se desconoce si formoterol pasa a la leche materna. En ratas, se han detectado cantidades pequeñas de formoterol en la leche materna. La administración de Vannair a mujeres en período de lactancia solo debe ser considerada si la ventaja prevista para la madre es mayor que cualquier riesgo posible al niño.

#### **4.7 Efectos sobre la capacidad de conducir y utilizar maquinarias**

No se espera que VANNAIR afecte adversamente la capacidad de conducir vehículos u operar maquinarias.

#### **4.8 Efectos no deseados**

Dado que VANNAIR contiene tanto budesonida como formoterol, puede producirse el mismo tipo e intensidad de efectos indeseables que se informan para estas sustancias. No se ha observado una mayor incidencia de reacciones adversas después de la administración concurrente de los dos compuestos.

Las reacciones adversas más comunes relacionadas con medicamentos son efectos secundarios farmacológicamente predecibles de la terapia con agonistas beta<sub>2</sub>, como temblores y palpitaciones.

Estas tienden a ser leves y a desaparecer dentro de los primeros días del tratamiento.

A continuación se indican las reacciones adversas que se han asociado con budesonida o formoterol:

**FOLLETO INFORMACIÓN AL PROFESIONAL**  
**VANNAIR SUSPENSIÓN PARA INHALACIÓN ORAL 80/4,5 mcg/dosis y 160/4,5 mcg/dosis**  
**Budesonida/Formoterol**

**Tabla 3 Reacciones adversas a medicamentos por frecuencia y clasificación por Órganos y Sistemas (SOC)**

| <b>Frecuencia</b>            | <b>SOC</b>                                                    | <b>Reacción</b>                                                                                                                                        |
|------------------------------|---------------------------------------------------------------|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| <b>Común</b><br>1% a 10%     | <i>Trastornos cardíacos</i>                                   | Palpitaciones                                                                                                                                          |
|                              | <i>Infecciones e infestaciones:</i>                           | Infecciones por Cándida en la orofaringe                                                                                                               |
|                              | <i>Trastornos del sistema nervioso:</i>                       | Dolor de cabeza, temblor                                                                                                                               |
|                              | <i>Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos:</i>   | Irritación leve en la garganta, tos, ronquera                                                                                                          |
| <b>No común</b><br>0.1% a 1% | <i>Trastornos cardíacos</i>                                   | Taquicardia                                                                                                                                            |
|                              | <i>Trastornos gastrointestinales:</i>                         | Náusea                                                                                                                                                 |
|                              | <i>Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conectivo:</i> | Calambre muscular                                                                                                                                      |
|                              | <i>Trastornos del sistema nervioso:</i>                       | Mareos                                                                                                                                                 |
|                              | <i>Trastornos psiquiátricos:</i>                              | Agitación, inquietud, nerviosismo, trastornos del sueño                                                                                                |
| <b>Raros</b><br>0.01% a 0.1% | <i>Trastornos cardíacos</i>                                   | Arritmias cardíacas, por ejemplo, fibrilación auricular, taquicardia ventricular, extrasístoles                                                        |
|                              | <i>Trastornos del sistema inmune:</i>                         | Reacciones de hipersensibilidad inmediata y retardada, como por ejemplo, dermatitis, exantema, urticaria, prurito, angioedema y reacción anafiláctica. |
|                              | <i>Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos:</i>   | Broncoespasmo                                                                                                                                          |
|                              | <i>Trastornos de la piel y tejido subcutáneo:</i>             | Hematomas en la piel                                                                                                                                   |
| <b>Muy raros</b><br>< 0.01%  | <i>Trastornos cardíacos</i>                                   | Angina pectoris                                                                                                                                        |
|                              | <i>Trastornos Endocrinos:</i>                                 | Signos o síntomas de efectos                                                                                                                           |



**FOLLETO INFORMACIÓN AL PROFESIONAL**  
**VANNAIR SUSPENSIÓN PARA INHALACIÓN ORAL 80/4,5 mcg/dosis y 160/4,5 mcg/dosis**  
**Budesonida/Formoterol**

**Tabla 3 Reacciones adversas a medicamentos por frecuencia y clasificación por Órganos y Sistemas (SOC)**

| Frecuencia | SOC                                              | Reacción                                                                                     |
|------------|--------------------------------------------------|----------------------------------------------------------------------------------------------|
|            |                                                  | sistémicos de glucocorticosteroides como por ejemplo, hipofunción de la glándula suprarrenal |
|            | <i>Trastornos del metabolismo y la nutrición</i> | Hiperglicemia                                                                                |
|            | <i>Trastornos siquiátricos:</i>                  | Depresión, alteraciones de la conducta                                                       |

**Informe de efectos secundarios**

Si presenta algún efecto secundario, informe a su médico, químico-farmacéutico o enfermera.

Esto incluye cualquier posible efecto secundario no mencionado en este inserto. También puede informar directamente los efectos secundarios a través del correo electrónico: [farmacovigilanciachile@astrazeneca.com](mailto:farmacovigilanciachile@astrazeneca.com).

**4.9 Sobredosificación**

Una sobredosificación de formoterol probablemente conducirá a una exageración de los efectos que son típicos para los agonistas beta<sub>2</sub>-adrenérgicos: temblor, dolor de cabeza, palpitaciones y taquicardia. También podría presentarse hipotensión, acidosis metabólica, hipokalemia e hiperglicemia. Puede estar indicado el tratamiento de soporte y sintomático. Una dosis de 90 microgramos administrada durante tres horas en pacientes con obstrucción bronquial aguda y se administró tres veces al día como un total de 54 microgramos/día durante 3 días a asmáticos estables no presentó problemas de seguridad.

No se espera que la sobredosis aguda con budesonida, incluso en dosis excesivas, sea un problema clínico. Cuando se usa crónicamente en dosis excesivas, pueden aparecer efectos sistémicos de glucocorticosteroides.



**FOLLETO INFORMACIÓN AL PROFESIONAL**  
**VANNAIR SUSPENSIÓN PARA INHALACIÓN ORAL 80/4,5 mcg/dosis y 160/4,5 mcg/dosis**  
**Budesonida/Formoterol**

## **5. PROPIEDADES FARMACOLÓGICAS**

### **5.1 Propiedades farmacodinámicas**

Grupo farmacoterapéutico: Adrenérgicos y otros fármacos para las enfermedades obstructivas de la vía aérea.

Categoría ATC: R03AK07

#### **Mecanismo de acción y efectos farmacodinámicos:**

Symbicort contiene budesonida y formoterol, que tienen diferentes modos de acción y demuestran efectos aditivos en términos de la reducción del asma y las exacerbaciones de la EPOC. A continuación, se discuten los mecanismos de acción de ambos fármacos.

#### ***Budesonida***

La budesonida es un glucocorticosteroide que, al ser inhalado, posee una acción antiinflamatoria rápida (en horas) y dependiente de la dosis en las vías respiratorias lo que reduce los síntomas y reduce las exacerbaciones del asma. La budesonida inhalada tiene efectos adversos menos severos que los corticosteroides sistémicos. Se desconoce el mecanismo exacto responsable del efecto antiinflamatorio de los glucocorticosteroides.

#### ***Formoterol***

Formoterol es un agonista beta<sub>2</sub>-adrenérgico selectivo que cuando se inhala da como resultado una relajación del músculo liso bronquial en pacientes con obstrucción reversible de las vías respiratorias. El efecto broncodilatador depende de la dosis, con un inicio de la acción dentro de 1-3 minutos después de la inhalación. La duración del efecto es de al menos 12 horas después de una dosis única.

#### ***Vannair***

#### **Eficacia Clínica en Asma**

##### ***Asma***

La eficacia y/o seguridad de VANNAIR en pacientes con asma persistente se ha investigado en 15 estudios con niños, adolescentes y adultos. Estos estudios han demostrado que VANNAIR es superior a sus monocomponentes (budesonida y formoterol) al ser usado solo, o igualmente eficaz como los monocomponentes administrados en forma combinada. No se observaron signos de atenuación del efecto antiasmático a través del tiempo. La equivalencia terapéutica entre VANNAIR y Symbicort Turbuhaler fue demostrada en dos estudios clínicos de eficacia y de seguridad, incluyendo pacientes asmáticos de 6 a 79 años de edad y un estudio de seguridad a largo plazo en adolescentes y adultos con asma.

Se ha demostrado que el perfil de seguridad de VANNAIR es similar al de sus monocomponentes cuando se utiliza en combinación con Symbicort Turbuhaler. Los excipientes y el propelente

**FOLLETO INFORMACIÓN AL PROFESIONAL**  
**VANNAIR SUSPENSIÓN PARA INHALACIÓN ORAL 80/4,5 mcg/dosis y 160/4,5 mcg/dosis**  
**Budesonida/Formoterol**

(HFA-227) en VANNAIR no plantean ningún problema de seguridad nuevo, ya que la formulación de VANNAIR demostró ser tan segura y bien tolerada como Symbicort Turbuhaler y otros tratamientos comparativos.

Se ha demostrado en un estudio separado que VANNAIR se puede usar de forma segura con un dispositivo espaciador en niños.

***Symbicort Turbuhaler***

**Eficacia Clínica en asma.**

Los estudios clínicos con Symbicort Turbuhaler han demostrado que la adición de formoterol a budesonida mejoró los síntomas del asma y la función pulmonar, y redujo las exacerbaciones.

El efecto sobre la función pulmonar de Symbicort Turbuhaler administrado como dosis de mantenimiento solo fue igual al de budesonida y el formoterol administrados en inhaladores separados en adultos y excedió al de budesonida sola en adultos y niños.

Todos los brazos de tratamiento utilizaron un  $\beta$ -agonista de corta acción según fuera necesario. No se observaron signos de atenuación del efecto antiasmático a través del tiempo.

**Eficacia Clínica en EPOC**

En dos estudios de 12 meses en pacientes con EPOC, Symbicort Turbuhaler fue superior a placebo, formoterol y budesonida con respecto a la función pulmonar y mostró una reducción significativa en la tasa de exacerbación en comparación con placebo y formoterol. Por lo tanto, se demostró la contribución de budesonida y formoterol al efecto de Symbicort Turbuhaler.

Symbicort Turbuhaler también fue superior a placebo en cuanto a los síntomas y la calidad de vida. El tratamiento fue bien tolerado.

Un estudio de eficacia y seguridad a largo plazo en pacientes adultos con EPOC de 40 años o más tratados con VANNAIR en dosis de hasta 640/18 microgramos/día (320/9 microgramos dos veces al día), hasta por 1 año, no reveló cambios clínicamente importantes en la incidencia de eventos adversos observados con una duración más breve de la terapia, o nuevos tipos de eventos adversos que surgen después de períodos más largos de tratamiento. De manera similar, no se observaron patrones de anomalías clínicamente importantes o inesperados hasta por 1 año en medidas de seguridad que incluyen la química, hematología, ECC, monitoreo ECH (Holter), eje HPA, densidad mineral ósea y evaluaciones oftalmológicas.

**5.2 Propiedades farmacocinéticas**

**Absorción:**

**Vannair**

No se observaron evidencias de interacciones farmacocinéticas entre budesonida y formoterol al ser administrados juntos.

**FOLLETO INFORMACIÓN AL PROFESIONAL**  
**VANNAIR SUSPENSIÓN PARA INHALACIÓN ORAL 80/4,5 mcg/dosis y 160/4,5 mcg/dosis**  
**Budesonida/Formoterol**

En los estudios en los cuales VANNAIR se administró a personas sanas y pacientes con asma moderado, las concentraciones plasmáticas máximas de budesonida se presentaron aproximadamente a 30 minutos y para formoterol a 10 minutos después de la dosificación. Las concentraciones plasmáticas máximas fueron 30-40% más altas en sujetos saludables comparado a los pacientes asmáticos. Sin embargo, la exposición sistémica total fue comparable a la de los pacientes asmáticos.

En estudios de dosis repetida las concentraciones plasmáticas de budesonida y de formoterol aumentaron generalmente en forma proporcional a la dosis.

Colectivamente, en los estudios farmacocinéticos conducidos en adultos con asma, la exposición sistémica a budesonida y formoterol administrado vía VANNAIR fue más baja que al ser administrados vía monoproductos, Pulmicort Turbuhaler y Oxis Turbuhaler. Colectivamente, los datos farmacocinéticos de los estudios clínicos de eficacia y seguridad indican que VANNAIR entrega una cantidad comparable de budesonida a la circulación sistémica, y por tanto al pulmón como lo observado con budesonida presurizada y Pulmicort Turbuhaler. Los resultados de la exposición sistémica para el formoterol fueron generalmente similares al ser administrado vía VANNAIR y Oxis Turbuhaler.

***Symbicort Turbuhaler***

La biodisponibilidad sistémica de budesonida y formoterol fue comparable para los dos tratamientos VANNAIR y Symbicort Turbuhaler.

**Distribución y biotransformación:**

La unión a proteínas plasmáticas es de aproximadamente 50% para formoterol y 90% para budesonida. El volumen de distribución es de aproximadamente 4 L/Kg. para formoterol y 3 L/Kg. para budesonida. Formoterol se inactiva a través de reacciones de conjugación (se forman metabolitos O-demetilados y deformilados, pero estos se consideran primordialmente como conjugados inactivos). Budesonida sufre un grado extenso (aproximadamente 90%) de biotransformación de primer paso a través del hígado a metabolitos de baja actividad glucocorticosteroide. La actividad glucocorticosteroide de los metabolitos principales, 6 beta-hidroxi-budesonida y 16 $\alpha$ -hidroxi-prednisolona, es menos del 1% de la de budesonida. No hay indicios de interacciones metabólicas o reacciones de desplazamiento entre formoterol y budesonida.

**Eliminación:**

La mayor parte de una dosis de formoterol se elimina por metabolismo en el hígado seguido de excreción renal.

Después de la inhalación de formoterol a través de Turbuhaler, el 8% al 13% de la dosis administrada de formoterol se excreta inalterada en la orina. El formoterol tiene una alta depuración sistémica (aproximadamente 1.4 L/min) y la vida media de eliminación terminal promedia las 17 horas.

11/14

Esta información es propiedad del grupo empresarial AstraZeneca y es confidencial. Se entrega a las autoridades regulatorias exclusivamente para los efectos de la solicitud referente al producto citado arriba. Se prohíbe la reproducción, divulgación o utilización total o parcial de este documento o de su contenido, excepto para los efectos indicados, salvo a petición expresa del propietario y con su consentimiento por escrito.

Preparado en base a CDS 201710 Symbicort CPI CL, Doc ID-003710144 v1.0

Aprobación ISP Res. RW N° 2786/19; 2790/19 (04-feb-2019)

**FOLLETO INFORMACIÓN AL PROFESIONAL**  
**VANNAIR SUSPENSIÓN PARA INHALACIÓN ORAL 80/4,5 mcg/dosis y 160/4,5 mcg/dosis**  
**Budesonida/Formoterol**

Budesonida se elimina vía metabolismo catalizado principalmente por la enzima CYP3A4. Los metabolitos de budesonida se excretan en la orina como tales o en forma conjugada. Solamente se han detectado cantidades insignificantes de budesonida inalterada en la orina. La budesonida tiene una alta depuración sistémica (aproximadamente 1.2 L/min.) y la vida media de eliminación plasmática después de una dosificación IV promedia las 4 horas.

En el caso de niños, la depuración por Kg. de peso corporal es superior, a la de los adultos, en aproximadamente 50%. La vida media terminal de budesonida después de la inhalación es de aproximadamente 2.3 horas en niños asmáticos. No se ha estudiado la farmacocinética de formoterol en niños.

Se desconoce la farmacocinética de budesonida o formoterol en pacientes de edad avanzada y en pacientes con insuficiencia renal. La exposición de budesonida y formoterol puede estar aumentada en pacientes con enfermedad hepática.

### **5.3 Datos de seguridad preclínica**

La toxicidad observada en los estudios animales con budesonida y formoterol fue similar ya sea que budesonida o formoterol se administraran combinados o en forma separada. Los efectos estuvieron asociados a las acciones farmacológicas y fueron dosis dependientes.

En estudios de reproducción en animales, los glucocorticosteroides tales como budesonida han demostrado inducir malformaciones (fisura palatina, malformaciones esqueléticas). Sin embargo, estos resultados experimentales en animales no parecen ser relevantes en seres humanos en las dosis recomendadas (véase la sección 4.6). Los estudios reproductivos en animales con formoterol han demostrado una fertilidad algo reducida en ratas macho con una alta exposición sistémica y pérdidas de implantación, así como una disminución de la supervivencia postnatal temprana y el peso al nacer a exposiciones sistémicas considerablemente más altas que las alcanzadas durante el uso clínico. Sin embargo, estos resultados experimentales en animales no parecen ser relevantes para el ser humano.

VANNAIR contiene los excipientes povidona (polivinilpirrolidona) K25, macrogol (polietileno glicol) 1000 y el propelente líquido presurizado apaflurano (HFA 227). El uso seguro del apaflurano se ha evaluado completamente en los estudios preclínicos. Las povidonas tienen un prolongado historial de uso seguro en el hombre, lo que apoya la opinión que las povidonas son esencialmente, biológicamente inertes. Los macrogols se reconocen como excipientes seguros en los productos farmacéuticos, alimenticios y cosméticos. Más aún, los estudios de toxicidad realizados usando VANNAIR no han demostrado evidencias de ninguna toxicidad local o sistémica atribuible a los excipientes.

**FOLLETO INFORMACIÓN AL PROFESIONAL**  
**VANNAIR SUSPENSIÓN PARA INHALACIÓN ORAL 80/4,5 mcg/dosis y 160/4,5 mcg/dosis**  
**Budesonida/Formoterol**

**6. ESPECIFICACIONES FARMACÉUTICAS**

**6.1 Listado de excipientes**

Apaflurano (HFA 227)  
Povidona K25  
Macrogol (Polietilenoglicol) 1000

**6.2 Incompatibilidades**

No aplicable

**6.3 Vida útil**

Ver fecha de caducidad indicada en el envase.

**6.4 Precauciones especiales para la conservación**

No almacenar a una temperatura superior a 30°C. Guarde el inhalador con la boquilla hacia abajo.

**6.5 Naturaleza y contenidos del envase**

Un envase presurizado que comprende una lata internamente revestida de aluminio, sellada con una válvula de medición y ensamblada dentro de un actuador plástico. Cada inhalador está envuelto individualmente en una bolsa de laminado que contiene un desecante.

**6.6 Instrucciones para el uso, manipulación y eliminación**

Vea la sección 4.2 y el folleto de información para el paciente. El contenedor no debe romperse, perforarse o quemarse, incluso cuando al parecer está vacío.

El contenedor contiene un líquido presurizado. No exponer a una temperatura superior a 50°C.

**Instrucciones para el uso correcto de Vannair con un dispositivo espaciador (aerocámara)**

Se recomienda el uso de Vannair con un dispositivo espaciador (aerocámara) para permitir que los pacientes con dificultad para coordinar la inhalación con la aplicación, como los niños pequeños o los ancianos, obtengan un mayor beneficio terapéutico.

Nota: es importante instruir al paciente:

- Lea detenidamente las instrucciones de uso en el Folleto de información para el paciente, que viene con cada inhalador.
- Lea cuidadosamente las instrucciones de uso en el folleto de instrucciones que viene con cada dispositivo espaciador (aerocámara).

Al actuar el aerosol, la dosis se libera en la cámara de inhalación. La cámara de inhalación se vacía por dos respiraciones profundas y lentas. Los niños pequeños pueden necesitar respirar 5-10 veces

**FOLLETO INFORMACIÓN AL PROFESIONAL**  
**VANNAIR SUSPENSIÓN PARA INHALACIÓN ORAL 80/4,5 mcg/dosis y 160/4,5 mcg/dosis**  
**Budesonida/Formoterol**

a través de la boquilla. Para otras actuaciones, el procedimiento se repite. Para los niños pequeños que no pueden respirar a través de la boquilla, se puede usar una mascarilla facial.

Las mascarillas compatibles están disponibles por separado y se debe tener cuidado para garantizar un buen ajuste.