

INFORME PARA LA COMISIÓN DE FARMACIA  
CIM SERVICIO DE FARMACIA

ASOCIACIONES DE GLUCOCORTICOIDE CON BETA-2 AGONISTA  
EN UN MISMO DISPOSITIVO POR VÍA INHALATORIA  
En el tratamiento del asma y EPOC

Grupo terapéutico R03AK: Adrenérgicos y otros para enfermedad obstructiva pulmonar

**FARMACOS DEL GRUPO**

**Formoterol/Budesonida**, Nombre comercial: **Symbicort Turbuhaler®**.

Presentaciones:

- Polvo 9/320 mcg/inhal (60 dosis)
- Polvo 4,5/160 mcg/inhal (120 dosis)
- Polvo 4,5/80 mcg/inhal (120 dosis)

**Salmeterol/Fluticasona**, Nombre comercial: **Seretide®, Anasma®, Plusvent®, Inaladuo®**.

Presentaciones:

- Inhalador 25/50 mcg/inhal (120 dosis)
- Inhalador 25/125 mcg/inhal (120 dosis)
- Inhalador 25/250 mcg/inhal (120 dosis)
  
- Alveolos 50/100 mcg/inhal (60 dosis)
- Alveolos 50/250 mcg/inhal (60 dosis)
- Alveolos 50/500 mcg/inhal (60 dosis)

**Medicamentos incluidos actualmente en el Formulario**

Se dispone de dispositivos de administración por separado de Agonistas  $\beta_2$  de acción prolongada y Corticoides:

**Salmeterol**, nombre comercial: **Serevent®**

- Aerosol 25mcg/puls

**Budesonida**, nombre comercial: **Budesonida® y Pulmicort Turbuhaler®**

- Aerosol 200 mcg/puls
- Polvo inhal 400 mcg/puls

## INDICACIONES AUTORIZADAS

### 1-ASMA:

Tratamiento habitual del asma, cuando se considere adecuado combinar un corticoide inhalado y un beta agonista de acción larga:

- Pacientes que no estén no controlados adecuadamente con corticoides inhalados y con beta 2 agonistas inhalados de acción corta a demanda.
- Pacientes que estén adecuadamente controlados con corticoides inhalados y con beta 2 agonistas de acción larga.

### 2-EPOC:

Enfermedad Pulmonar Obstructiva Crónica:

- Tratamiento sintomático de pacientes con EPOC grave (FEV1 inferior al 50% de los valores normales), y un historial de exacerbaciones repetidas, que presentan síntomas significativos a pesar de encontrarse bajo tratamiento de mantenimiento con broncodilatadores de acción larga.

## POSOLOGÍA

La pauta habitual para estos inhaladores cuando el paciente está en situación estable es de 1 a 2 inhalaciones cada 12 horas, las dosis de los fármacos componentes del preparado son variables y deben adaptarse a las necesidades de cada paciente.

## FARMACOLOGÍA Y UTILIZACIÓN EN CLÍNICA

**Budesonida y Fluticasona:** Corticoides con acción antiinflamatoria a nivel pulmonar. Ambos principios activos, junto con beclometasona, se consideran equivalentes terapéuticos (a sus dosis equivalentes).

**Salmeterol y Formoterol:** Agonistas selectivos  $\beta_2$  adrenérgicos de larga duración de acción, relajan el músculo liso bronquial en pacientes con obstrucción reversible de las vías respiratorias. Ambos principios activos se consideran equivalentes terapéuticos (a sus dosis equivalentes).

Las guías de práctica clínica de la SEPAR y SEMFYC (1-3) aconsejan, para el tratamiento del asma, la asociación de un beta 2 agonista de larga duración de acción (salmeterol o formoterol) cuando dosis altas de corticoides no consiguen estabilizar la situación clínica del paciente. En el caso de EPOC las mayoría de guías de práctica clínica (3-4) recomiendan la adición de un corticoide al tratamiento con beta-2 agonista de larga acción en pacientes con EPOC de moderada a grave (FEV1 50% o menor) que hayan sufrido dos o más exacerbaciones repetidas que hayan requerido en uso de antibióticos y/o tratamiento con corticoides orales.

## EFICACIA CLÍNICA

Se realiza una búsqueda bibliográfica con el fin de evaluar las ventajas que aporta la combinación fija de ambos fármacos en un solo dispositivo de inhalación frente a la administración de los dos principios activos por separado en dos dispositivos (de manera concomitante), así como las ventajas de la combinación fija frente a los medicamentos incluidos en el formulario para el tratamiento del asma y EPOC (Salmeterol asociado a Budesonida).

Se realiza una búsqueda bibliográfica en MEDLINE hasta abril de 2005 de los ensayos clínicos publicados sobre la combinación de Salmeterol/Fluticasona en un mismo dispositivo frente a ambos fármacos por separado, así como frente a otras asociaciones de corticoides y beta-2 agonistas.

### EN ASMA:

En los ensayos clínicos revisados se demuestra que la asociación de Salmeterol y Fluticasona en un mismo dispositivo es igual de eficaz que Salmeterol y Fluticasona administrados en dos dispositivos por separado. En dos ensayos clínicos aleatorizados, doble ciego, Chapman et al (5) y Aubier et al (6) midieron como variable principal de resultado el PERF (Morning Peak Expiratory Flow Rate) en población adulta, en ambos casos las diferencias entre los grupos de tratamiento no fueron significativas.

Ringdal et al (7) compararon la asociación en un mismo dispositivo de Salmeterol/Fluticasona (50/250 mcg) frente a Formoterol (12 mcg) + Budesonido (800 mcg), ambos en dispositivos separados. En este ensayo también aleatorizado, doble ciego, la variable principal medida fue también PERF. Las diferencias entre un grupo de tratamiento y otro no fueron significativas.

Para la asociación budesonida/formoterol Rosenhall et al (8) describen un estudio multicéntrico de 6 meses de duración, aleatorizado, abierto, con 586 pacientes, en que compara la administración de la asociación fija de budesonida/formoterol (160/4,5 mcg) con la asociación de ambos (budesonida + formoterol) administrados con inhaladores distintos. La variable principal medida fue FEV1. Las diferencias entre un grupo de tratamiento y otro no fueron significativas.

En estos distintos ensayos clínicos no se evalúa el cumplimiento del tratamiento en los distintos grupos. El propio diseño doble ciego hace imposible valorar el efecto de la administración en un solo inhalador en el cumplimiento del tratamiento.

Población en estudio Diseño	Tratamientos	Resultados de variable principal	Significación
Adultos n=371 M, DC, A (Chapman) (5)	Salmeterol/Fluticasona (Seretide®)50/250mcg/12h vs Salmeterol 50mcg/12h mcg+Fluticasona 250mcg/12h	PEFR. Diferencias entre ambos tratamientos de la semana 1 a la 12 : 6L/min (90% IC ±13 L/min). El intervalo de confianza cumple el criterio de equivalencia clínica	NDS
Adultos n=503 M, DC, A (Aubier) (6)	Salmeterol/Fluticasona (Seretide®)50/500mcg/12h vs Salmeterol 50mcg/12h mcg+Fluticasona 500 mcg/12h	PEFR. Diferencias entre ambos tratamientos de la semana 1 a la 12 : 3L/min (90% IC ±10,4 L/min). El intervalo de confianza cumple el criterio de equivalencia clínica	NDS
Adultos n=428 M, DC, A (Ringdal) (7)	Salmeterol/Fluticasona (Seretide®)50/250mcg/12h vs Formoterol 12 mcg/12h mcg+Budesonido 800 mcg/12h	PEFR. Diferencias entre ambos tratamientos de la semana 1 a la 12 : 5L/min (90% IC - 15 a 8,6 L/min). El intervalo de confianza cumple el criterio de equivalencia clínica	NDS
Adultos n=586 M, A (Rosenhall) (8)	Budesonide/Formoterol (Symbicort®) 320/9mcg/12h vs Formoterol 9mcg/12h mcg +Budesonido 320 mcg/12h	Media de incremento en el FEV1: 5-6% respecto a basal en ambos grupos. No disponibles datos de IC	NDS

M: Multicéntrico; DC: Doble Ciego; A: Aleatorizado; NI: Estudio de no inferioridad, PEFR: Morning Peak Expiratory Flow Rate; NDS: No diferencias significativas.

Usando los datos de los ensayos anteriores Nelson et al (junto a varios representantes de GlaxoSmithKline) (9) han publicado un metanálisis en el que concluyen que los efectos del inhalador combinado (Seretide®) son superiores a los conseguidos con la combinación de los dos inhaladores por separado y argumentan que la administración conjunta de los dos fármacos en el mismo inhalador podrían producir un co-depósito en las vías aéreas que aumentaría su efecto sinérgico. Este metanálisis ha sido cuestionado por fallos metodológicos por un organismo independiente (10) al observar que en el metanálisis no se contabilizaban todos los abandonos de tratamiento que constaban en los ensayos clínicos originales y por la utilización de valores de odds ratio (OR) en lugar de riesgos relativos (RR) en el análisis estadístico. Como respuesta a esta corrección Nelson et al se mantienen en los resultados del metanálisis (11).

Existen varios estudios prospectivos en pacientes con asma que comparan el tratamiento con una pauta de dosificación fija budesonida/formoterol (Symbicort®) frente a una pauta variable (en función de la sintomatología del paciente) del mismo inhalador (Symbicort®), pero que no comparan con la asociación budesonida + formoterol utilizando inhaladores separados.

Buhl et al (12) en un estudio abierto, multicéntrico y randomizado (4.025 pacientes) de 16 semanas de duración, comparan calidad de vida (variable principal) entre pacientes tratados con una pauta fija de budesonida/formoterol 2 inhalaciones cada 12h frente a un grupo tratados con una pauta variable en función de sintomatología de 1-4 inhalaciones cada 12h. No se obtienen diferencias significativas en calidad de vida entre los dos grupos tratados, si bien el grupo de dosificación variable consumió un menor número total de dosis de inhalador. Otros estudios (13-14) obtienen resultados similares, pero en ninguno de ellos se compara con el tratamiento combinado con inhaladores separados.

## EN EPOC:

No se encuentra ningún ensayo clínico publicado que compare la eficacia de la asociación en un mismo inhalador de corticoide y beta-2 agonista frente a los dos componentes administrados concomitantemente con inhaladores separados. En ausencia de estos ensayos es difícil justificar el uso de inhaladores combinados a dosis fijas como mejor alternativa al uso de los inhaladores por separado (15-16).

Sí existen ensayos que comparan la combinación con el tratamiento con corticoide o beta-2 agonista inhalados solos.

Así, para **Seretide®** existen tres ensayos clínicos publicados, randomizados, doble ciego y controlados con placebo, que comparan la eficacia de la combinación Fluticasona+Salmeterol frente a Fluticasona o Salmeterol solos.

Mahler et al (17), describen un ensayo con 691 pacientes de EPOC moderada-severa (media FEV1: 41% del valor esperado) fueron tratados durante 24 semanas con fluticasona 500mcg + salmeterol 50mcg, fluticasona 500mcg sola, salmeterol 50mcg solo, o placebo, administrados todos cada 12 horas. Al final del estudio, el incremento en el FEV1 fue significativamente mayor para la combinación que para el salmeterol o la fluticasona solas. No se encontraron diferencias significativas en el tiempo de aparición de exacerbaciones (objetivo secundario del estudio).

En un ensayo de 1 año de duración (Carverley et al) (18) con 1.465 pacientes con EPOC moderada-severa (media FEV1: cercana a 45% del valor esperado) que habían sufrido al menos una exacerbación en el año previo, fueron tratados con fluticasona 500mcg + salmeterol 50mcg, fluticasona 500mcg sola, salmeterol 50mcg solo, o placebo, administrados todos cada 12 horas. El incremento en el FEV1 fue significativamente mayor para la combinación que para el placebo, el salmeterol o la fluticasona solos. El uso de la combinación redujo la media de exacerbaciones por paciente y por año comparando con placebo, pero no frente a fluticasona o salmeterol solos.

Otro ensayo (Hanania et al) (19) con 723 pacientes con EPOC (media FEV1: 42% del valor esperado) fueron tratados durante 24 semanas con fluticasona 250mcg + salmeterol 50mcg, fluticasona 250mcg sola, salmeterol 50mcg solo, o placebo, administrados todos cada 12 horas. El incremento en el FEV1 fue significativamente mayor para la combinación que para el salmeterol o la fluticasona solos. No se encontraron diferencias en el número de exacerbaciones ni en el tiempo de aparición de la primera exacerbación.

Para el caso de **Symbicort®** los ensayos realizados obtienen resultados similares. Existen disponibles dos ensayos clínicos (20-21) que demuestran que la combinación de budesonida y formoterol en un mismo inhalador es más efectiva que formoterol solo, budesonida sola o placebo en la mejoría de la sintomatología y en la prevención de exacerbaciones en pacientes de EPOC. No obstante, ninguno de estos ensayos compara eficacia, seguridad ni cumplimiento con la terapia combinada de budesonida + formoterol administrada con inhaladores distintos (22).

## SEGURIDAD (23-24)

La asociación del  $\beta_2$  agonista + corticoide por vía inhalatoria posee el mismo perfil de reacciones adversas que sus dos componentes por separado. No se ha observado una mayor incidencia de reacciones adversas tras la administración simultánea de los dos compuestos.

Las reacciones adversas más frecuentes son las debidas al efecto farmacológico de los  $\beta_2$  agonistas, como temblor y palpitaciones, que suelen ser leves y habitualmente desaparecen a los pocos días de iniciar el tratamiento.

Tabla resumen de reacciones adversas

Habituales (>1/100)	Sistema nervioso central: Sistema cardiovascular: Sistema músculo-esquelético: Tracto respiratorio:	Cefalea Palpitaciones Temblor Candidiasis orofaríngea, irritación leve de garganta, tos, ronquera
No habituales	Sistema cardiovascular: Sistema músculo-esquelético: Sistema nervioso central:	Taquicardia Calambres musculares Agitación, inquietud, nerviosismo, náuseas, mareo, alteraciones del sueño
Raras (<1/1000)	Piel: Tracto respiratorio:	Exantema, urticaria, prurito Broncoespasmo

Algunas reacciones adversas consideradas como muy raras pueden ser de naturaleza potencialmente grave e incluyen:

**Corticoides:** Síntomas psiquiátricos como depresión, alteraciones del comportamiento (principalmente en niños), signos o síntomas de efectos sistémicos de los glucocorticosteroides (incluyendo hipofunción de la glándula adrenal), reacciones inmediatas o retardadas de hipersensibilidad (incluyendo dermatitis, angioedema y broncoespasmo), hematomas.

**β2 Agonistas:** Angor, hiperglucemia, alteraciones del gusto, variaciones de la presión arterial. Igual que sucede con otros tratamientos inhalados, en casos muy raros se puede producir un broncoespasmo paradójico. Se ha comunicado algún caso de arritmias cardíacas como fibrilación auricular, taquicardia supraventricular y extrasístoles.

#### ADVERTENCIAS Y PRECAUCIONES (23-24)

-Cuando se requiera interrumpir el tratamiento, **se recomienda reducir gradualmente la dosis.**

-No se dispone de datos sobre el uso de esta asociación en el tratamiento crisis aguda de asma, por lo que se debe aconsejar a los pacientes que tengan **siempre disponible su medicación de rescate.**

**-No se debe iniciar tratamiento con esta asociación durante un episodio de exacerbación del asma.**

-Debe administrarse con precaución en pacientes con tirotoxicosis, feocromocitoma, diabetes, hipopotasemia no tratada, miocardiopatía obstructiva hipertrófica, estenosis aórtica subvalvular idiopática, hipertensión arterial grave, aneurisma u otras alteraciones cardiovasculares graves, tales como cardiopatía isquémica, taquiarritmias o insuficiencia cardíaca grave.

-Se debe tener precaución con los pacientes con intervalo QTc prolongado, ya que formoterol puede también prolongar este intervalo.

-El tratamiento con dosis altas de β2-agonista puede producir hipopotasemia grave que se puede agravar por la administración simultánea de otros medicamentos que reducen el potasio.

#### GRUPOS DE PACIENTES ESPECIALES (23-24)

**-Niños menores de 12 años:** La eficacia y seguridad de estos medicamentos no está bien establecida en niños. No se recomienda su uso en menores de 12 años.

**-Ancianos:** No es necesario ajuste de dosis en ancianos.

**-Insuficiencia hepática o renal:** No se dispone de datos sobre el empleo de estas asociaciones en pacientes con insuficiencia renal o hepática. Dado que tanto los corticoides analizados (Fluticasona, Budesonida) como los β2 agonistas (Formoterol, Salmeterol) se eliminan principalmente a través de metabolismo hepático, se puede esperar que los niveles séricos de estos fármacos sean mayores en los pacientes con cirrosis hepática grave.

## ANÁLISIS SIMPLE DE COSTE

En la siguiente tabla se muestran los precios en PVL de las distintas especialidades con el número de dosis del envase y el precio por dosis (datos facilitados por el laboratorio fabricante).

Medicamento	PVL €	Nº dosis/envase	Precio/dosis €
Budesonida 200*	13,23	200	0.066
Pulmicort 400*	17,63	100	0.176
Serevent 25 (60)*	12,60	60	0.21
Serevent 25 (120)	23,15	120	0.193
Serevent accuhaler 50	24,24	60	0.404
Seretide 25/125	39,20	120	0.326
Seretide 25/50	26,98	120	0.225
Seretide accuhaler 50/100	29,98	60	0.499
Seretide accuhaler 50/250	49,21	60	0.820
Seretide accuhaler 50/500	54,28	60	0.904
Symbicort turbuhaler 80/4.5	33,59	120	0.3
Symbicort turbuhaler 160/4.5	42,31	120	0.28
Symbicort turbuhaler forte 320/9	42,31	60	0.71

\*Incluidos actualmente en formulario

En la siguiente tabla se compara el precio/día de algunas pautas habituales para el inhalador combinado comparado con las dosis equivalentes de la asociación de los inhaladores actualmente incluidos en el formulario.

Medicamento	Precio / día
<b>Seretide accuhaler 50/250</b> 1 inh / 12 h	1,64 €
Budesonida (1 inhal de 400 mcg) + Salmeterol (2 inhal de 25 mcg) cada 12 h (equivalentes)	1,192 € (0,352 + 0,84)

<b>Seretide accuhaler 50/500</b> 1 inh / 12 h	1,81 €
Budesonida (2 inhal de 400 mcg) + Salmeterol (2 inhal de 25 mcg) cada 12 h (equivalentes)	1,544 € (0,704 + 0,84)

<b>Symbicort turbuhaler 160/4.5</b> 1 inh / 12 h	0,56 €
Budesonida (1 inhal de 200mcg) + Salmeterol (1 inhal de 25mcg) cada 12 h	0,56 € (0,132 + 0,42)

Dosis equivalente corticoides: fluticasona 100-250(mcg) = 200-400(mcg) de budesonida (1).

Coste de salmeterol basado en la presentación Serevent 25 (60dosis) presentación incluida actualmente en el hospital.

En este análisis simple de costes el tratamiento con combinaciones a dosis fijas en un mismo inhalador es ligeramente superior (o igual en el caso de Symbicort) a la combinación de los inhaladores independientes incluidos actualmente en el formulario a las dosis equivalentes.

Este análisis es válido tan solo en el caso del paciente estble que no requiera ajustes en la dosificación. En caso de ajustes de dosis el precio del tratamiento con combinaciones fijas aumenta considerablemente al necesitar un nuevo dispositivo inhalador para cada variación de dosis que afecte a uno de sus principios activos componentes.

## CONCLUSIONES

En el tratamiento del asma, los ensayos clínicos publicados comparando la administración de un corticoide con un beta 2 agonista de acción larga en un mismo inhalador frente a los dos inhaladores por separado, concluyen que la eficacia de ambos tratamientos es comparable. En estos distintos ensayos clínicos no se evalúa el cumplimiento del tratamiento en los distintos grupos.

En el tratamiento de la EPOC, no existen estudios que comparen el tratamiento combinado a dosis fijas en un mismo inhalador con el tratamiento combinado con inhaladores distintos.

Hasta la fecha no se ha publicado ningún estudio que demuestre que la combinación en un dispositivo fijo de ambos fármacos mejore el cumplimiento del tratamiento.

La asociación en un mismo dispositivo, tiene el mismo perfil de reacciones adversas que ambos por separado. No se ha documentado una mayor incidencia de reacciones adversas tras la administración simultánea de los dos fármacos.

La asociación fija impide la individualización de la dosis usando el mismo dispositivo, en caso de que sea necesario variar la de alguno de los dos componentes. Dificulta también la actuación precoz por parte del propio paciente para ajustar su tratamiento en caso de detectar un deterioro en su enfermedad (plan de autotratamiento previamente elaborado con el médico).

Dado el carácter fluctuante del asma, el tratamiento a dosis fijas puede resultar en que unos pacientes estén infra-dosificados en situaciones de empeoramiento clínico y otros sobredosificados en situaciones de mejoría clínica.

## VALORACIÓN

Se recomienda no incluir en el formulario ninguna asociación a de corticoide con beta-2 agonista a dosis fijas por vía inhalatoria, debido a:

-Las asociaciones Salmeterol/Fluticasona y Formoterol/Budesonida a dosis fijas en un mismo dispositivo no han demostrado aportar ninguna ventaja en cuanto a eficacia, seguridad ni cumplimiento respecto a los dos componentes en inhaladores por separado, ni frente a la combinación de los fármacos disponibles en el formulario (Salmeterol -Serevent®- + Budesonido -Pulmicort®-).

-Su asociación en un mismo dispositivo podría resultar un inconveniente a la hora de individualizar la dosis, requiriendo distintos inhaladores para los ajustes de dosis frente a la comodidad que supone variar la posología con un mismo dispositivo inhalador.

-El coste/día es ligeramente superior para el inhalador combinado en el caso del paciente estable que no requiera ningún ajuste de dosis, caso poco frecuente para el paciente con asma dada la variabilidad clínica inherente a esta patología, en caso de requerirse ajustes de dosis la diferencia de precio aumenta considerablemente.

-No hay datos consistentes que demuestren que mejora el cumplimiento por parte del paciente al utilizar el inhalador combinado a dosis fijas, ni de cómo pueden afectar a la flexibilidad necesaria en el autoajuste de dosis por parte del mismo.

No obstante, en aquellos pacientes en particular, en los que exista mayor dificultad física y/o cognitiva para el manejo de dos inhaladores en lugar de uno y que estén en situación clínica estable controlada previamente con uno de estos inhaladores combinados, se podría solicitar alguna de estas asociaciones como medicamento no incluido en guía.

### Autor del informe

Jaume Serna; FEA Servicio de Farmacia

### Fecha elaboración del informe

Abril 2005

## BIBLIOGRAFÍA

- 1- Sociedad Española de Neumología y Cirugía Torácica, Sociedad Española de Medicina Familiar y Comunitaria. **Recomendaciones para la atención del paciente con asma.** Disponible en [www.separ.es](http://www.separ.es)  
Consultado en abril 2005.
- 2- Sociedad Española de Neumología y Cirugía Torácica. **Diagnóstico y tratamiento del asma aguda y crónica.** Disponible en [www.separ.es](http://www.separ.es)  
Consultado en abril 2005.
- 3- Sociedad Española de Neumología y Cirugía Torácica. **Normativa SEPAR: Guía Clínica para el diagnóstico y tratamiento de la enfermedad pulmonar obstructiva crónica.** Disponible en [www.separ.es](http://www.separ.es)  
Consultado en abril 2005.
- 4- NHS Lothian, Formulary Committee 2004. **Respiratory System.** Disponible en [www.ljf.scot.nhs.uk](http://www.ljf.scot.nhs.uk).  
Consultado en abril 2005
- 5- Chapman KR, Ringdal N, Backer V, Palmqvist M, Saarelainen S, Briggs M.  
**Salmeterol and fluticasone propionate (50/250 microg) administered via combination Diskus inhaler: as effective as when given via separate Diskus inhalers.**  
Can Respir J. 1999 Jan-Feb;6(1):45-51.
- 6- Aubier M, Pieters WR, Schlosser NJ, Steinmetz KO.  
**Salmeterol/fluticasone propionate (50/500 microg) in combination in a Diskus inhaler (Seretide) is effective and safe in the treatment of steroid-dependent asthma.**  
Respir Med. 1999 Dec;93(12):876-84.
- 7- Ringdal N, Chuchalin A, Chovan L, Tudoric N, Maggi E, Whitehead PJ; EDICT Investigators.  
**Evaluation of different inhaled combination therapies (EDICT): a randomised, double-blind comparison of Seretide (50/250 microg bd Diskus vs. formoterol (12 microg bd) and budesonide (800 microg bd) given concurrently (both via Turbuhaler) in patients with moderate-to-severe asthma.**  
Respir Med. 2002 Nov;96(11):851-61.
- 8- Rosenhall L, Heinig JH, Lindqvist A, Leegaard J, Stahl E, Bergqvist PB.  
**Budesonide/formoterol (Symbicort) is well tolerated and effective in patients with moderate persistent asthma.**  
Int J Clin Pract. 2002 Jul-Aug;56(6):427-33.
- 9- Nelson HS, Chapman KR, Pyke SD, Johnson M, Pritchard JN.  
**Enhanced synergy between fluticasone propionate and salmeterol inhaled from a single inhaler versus separate inhalers.**  
J Allergy Clin Immunol 2003; 112(1):29-36.
- 10- Netcalfe S, Moodie P. New Zealand Government Agency PHARMAC.  
**Seretide meta-analysis missed important features and overstates any advantages over concurrent LABA/ICS devices.**  
J Allergy Clin Immunol 2003; 113 (3):568-569.
- 11- Nelson HS, Chapman KR, Pyke SD, Johnson M, Pritchard JN.  
Letter to the editor  
J Allergy Clin Immunol Online 2003
- 12- Buhl R, Kardos P, Richter K, Meyer-Sabellek W, Bruggenjurgen B, Willich SN, Vogelmeier C.  
**The effect of adjustable dosing with budesonide/formoterol on health-related quality of life and asthma control compared with fixed dosing.**  
Curr Med Res Opin. 2004 Aug;20(8):1209-20.



- 13- Aalbers R, Backer V, Kava TT, Omenaas ER, Sandstrom T, Jorup C, Welte T.  
**Adjustable maintenance dosing with budesonide/formoterol compared with fixed-dose salmeterol/fluticasone in moderate to severe asthma.**  
Curr Med Res Opin. 2004;20(2):225-40.
- 14- Price D, Haughney J, Lloyd A, Hutchinson J, Plumb J.  
**An economic evaluation of adjustable and fixed dosing with budesonide/formoterol via a single inhaler in asthma patients: the ASSURE study.**  
Curr Med Res Opin. 2004 Oct;20(10):1671-9. Erratum in: Curr Med Res Opin. 2005 Feb;21(2):323.
- 15- Anónimo  
**Nouveaux médicaments: budésonide + formotérol (Symbicort). Nouvelle indication dans la BPCO sévère: une association sans avantage tangible.**  
Revue Prescrire. 2004 février;24(247): 89-91.
- 16- Anónimo  
**Nouveaux médicaments: fluticasone + salmétérol (Seretide Diskus). Nouvelle indication dans la BPCO: pas d'avantage tangible.**  
Revue Prescrire. 2004 juillet-août;24(252): 490.
- 17- Mahler DA, Wire P, Horstman D, Chang CN, Yates J, Fischer T, Shah T.  
**Effectiveness of fluticasone propionate and salmeterol combination delivered via the Diskus device in the treatment of chronic obstructive pulmonary disease.**  
Am J Respir Crit Care Med. 2002 Oct 15;166(8):1084-91.
- 18- Calverley P, Pauwels R, Vestbo J, Jones P, Pride N, Gulsvik A, Anderson J, Maden C; TRial of Inhaled STeroids ANd long-acting beta2 agonists study group.  
**Combined salmeterol and fluticasone in the treatment of chronic obstructive pulmonary disease: a randomised controlled trial.**  
Lancet. 2003 Feb 8;361(9356):449-56. (Erratum in: Lancet. 2003 May 10;361(9369):1660.)
- 19- Hanania NA, Darken P, Horstman D, Reisner C, Lee B, Davis S, Shah T.  
**The efficacy and safety of fluticasone propionate (250 microg)/salmeterol (50 microg) combined in the Diskus inhaler for the treatment of COPD.**  
Chest. 2003 Sep;124(3):834-43.
- 20- Szafranski W, Cukier A, Ramirez A, Menga G, Sansores R, Nahabedian S, Peterson S, Olsson H.  
**Efficacy and safety of budesonide/formoterol in the management of chronic obstructive pulmonary disease.**  
Eur Respir J. 2003 Jan;21(1):74-81. Erratum in: Eur Respir J. 2003 May;21(5):912.
- 21- Calverley PM, Boonsawat W, Cseke Z, Zhong N, Peterson S, Olsson H.  
**Maintenance therapy with budesonide and formoterol in chronic obstructive pulmonary disease.**  
Eur Respir J. 2003 Dec;22(6):912-9. Erratum in: Eur Respir J. 2004 Dec;24(6):1075.
- 22- Anónimo.  
**Are Seretide and Symbicort useful in COPD?**  
Drug Ther Bull. 2004 March;42(3):18-21.
- 23- Ficha técnica Symbicort® Turbuhaler®. Marzo 2004.
- 24- Ficha técnica Seretide® Accuhaler®. Marzo 2004.