

## FICHA TÉCNICA

### 1. NOMBRE DEL MEDICAMENTO

Rilast Turbuhaler 160 microgramos/4,5 microgramos/inhalación polvo para inhalación.

### 2. COMPOSICIÓN CUALITATIVA Y CUANTITATIVA

Cada dosis liberada (dosis liberada por la boquilla) contiene: budesonida, 160 microgramos/inhalación y formoterol fumarato dihidrato, 4,5 microgramos/inhalación.

Cada dosis medida contiene: budesonida 200 microgramos/inhalación y formoterol fumarato dihidrato 6 microgramos/inhalación.

#### Excipiente con efecto conocido

Lactosa monohidrato, 730 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

##### **Asma**

Rilast 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  $\beta_2$  adrenérgico de acción larga):

- pacientes que no estén controlados adecuadamente con corticoides inhalados y con agonistas  $\beta_2$  adrenérgicos de acción corta inhalados “a demanda”.

o

- pacientes que ya estén adecuadamente controlados con corticoides inhalados y con agonistas  $\beta_2$  adrenérgicos de acción larga.

##### **Enfermedad Pulmonar Obstructiva Crónica (EPOC)**

Rilast está indicado en adultos, mayores de 18 años de edad, para el tratamiento sintomático de pacientes con enfermedad pulmonar obstructiva crónica (EPOC) con un volumen espiratorio forzado en el primer segundo (FEV<sub>1</sub>) 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**

Rilast no está recomendado en el tratamiento inicial del asma. La dosis de los componentes de Rilast debe ser individualizada y ajustarse a la gravedad de la enfermedad. Esto debe tenerse en cuenta no sólo 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  $\beta_2$  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 Rilast 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 sólo.

Existen dos formas de tratamiento con Rilast:

**A. Rilast como tratamiento de mantenimiento:** se utiliza Rilast como tratamiento de mantenimiento habitual, y por separado un broncodilatador de acción rápida para su utilización a demanda.

**B. Rilast como tratamiento de mantenimiento y a demanda para el alivio de los síntomas:** se utiliza Rilast como tratamiento de mantenimiento habitual y a demanda en respuesta a los síntomas.

### **A. Rilast 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 Rilast.

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, Rilast no está recomendado en niños menores de 6 años de edad.

### **B. Rilast como tratamiento de mantenimiento y a demanda para el alivio de los síntomas**

Los pacientes utilizarán la dosis de mantenimiento diaria de Rilast y además Rilast a demanda en respuesta a los síntomas. Debe aconsejarse a los pacientes que tengan siempre disponible su inhalador de Rilast para su uso a demanda.

Para los pacientes que usen Rilast para el alivio de los síntomas, el médico y el paciente deberán comentar el uso preventivo de Rilast 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 Rilast 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 Rilast, 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 Rilast no está recomendando en niños.

## **EPOC**

#### *Dosis recomendadas:*

*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 Rilast en pacientes con insuficiencia renal o hepática. Dado que la budesonida y el formoterol se eliminan principalmente a través de metabolismo hepático, se puede esperar que la exposición de ambos sea mayor en los pacientes con cirrosis hepática grave.

## **Forma de administración**

#### *Instrucciones para el uso correcto de Rilast 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 Rilast Turbuhaler.
- inspire fuerte y profundamente a través de la boquilla para asegurar que se libere una dosis óptima a los pulmones.
- nunca espire a través de la boquilla.
- vuelva a colocar la tapa del inhalador de Rilast 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 Rilast 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**

#### Consejos de dosificación

Una vez controlados los síntomas del asma, puede considerarse la reducción gradual de la dosis de Rilast. Es importante revisar periódicamente a los pacientes a medida que se reduce el tratamiento. Debe utilizarse la dosis mínima eficaz de Rilast (ver sección 4.2).

Se debe aconsejar a los pacientes que tengan siempre disponible su inhalador de alivio de los síntomas, bien sea Rilast (para pacientes asmáticos que utilizan Rilast 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 Rilast sólo como tratamiento de mantenimiento).

Se debe recordar a los pacientes que utilicen las dosis de mantenimiento de Rilast que les hayan prescrito, incluso en periodos asintomáticos.

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.

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.

#### Deterioro de la enfermedad

Durante el tratamiento con Rilast, 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 Rilast.

Los pacientes deben consultar con su médico si consideran que el tratamiento no es eficaz o sobrepasan la dosis máxima recomendada de Rilast (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.

El tratamiento con Rilast no deberá iniciarse en los pacientes durante una exacerbación, o si presentan un empeoramiento significativo o un deterioro agudo del asma.

#### Cambio desde el tratamiento oral

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 Rilast.

Los beneficios clínicos que se consiguen con la budesonida 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 budesonida inhalada pueden permanecer en riesgo de presentar una disminución de la función suprarrenal durante un tiempo considerable. En tales circunstancias el funcionamiento del eje HPA debe ser controlado regularmente.

Durante la transición de tratamiento oral a tratamiento con Rilast se podrá producir una disminución general 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 glucocorticoideo general insuficiente si, ocasionalmente, aparecen síntomas tales como cansancio, cefalea, náuseas y vómitos. En tales casos, es a veces necesario un incremento temporal de la dosis de glucocorticoides orales.

#### Excipientes

Rilast 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.

#### Interacciones con otros medicamentos

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 interactúan entre sí. El tratamiento de mantenimiento y a demanda para el alivio de los síntomas con Rilast no está recomendado en pacientes en tratamiento con inhibidores potentes de CYP3A4.

#### Precauciones en enfermedades especiales

Rilast 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<sub>c</sub> prolongado, ya que el formoterol puede prolongar por sí solo este intervalo.

El tratamiento con dosis altas de agonistas  $\beta_2$  adrenérgicos puede producir hipocalcemia potencialmente grave. La administración simultánea de agonistas  $\beta_2$  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  $\beta_2$  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.

Tal y como sucede con todos los agonistas  $\beta_2$  adrenérgicos, debido a su efecto hiperglucémico se recomiendan controles adicionales de la glucemia en pacientes diabéticos.

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.

### Efectos sistémicos

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 (dosis medida) de budesonida inhalada o en adultos con dosis diarias de 800 microgramos (dosis medida), no han mostrado ningún efecto significativo sobre la densidad mineral ósea. No existe información disponible de Rilast a dosis más altas.

Se pueden producir alteraciones visuales con el uso sistémico y tópico de corticosteroides. Si un paciente presenta síntomas como visión borrosa u otras alteraciones visuales, se debe consultar con un oftalmólogo para que evalúe las posibles causas, que pueden ser cataratas, glaucoma o enfermedades raras como coriorretinopatía serosa central (CRSC), que se ha notificado tras el uso de corticosteroides sistémicos y tópicos.

### Función adrenal

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

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.

### Broncoespasmo paradójico

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 Rilast 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).

### 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 budesonida inhalada finalmente alcanzan la estatura adulta prevista. Sin embargo, se ha observado una pequeña reducción inicial, pero transitoria del crecimiento (aproximadamente 1 cm). Esto ocurre generalmente durante el primer año de tratamiento.

### Población con EPOC

No existen datos disponibles de estudios clínicos con Rilast Turbuhaler en pacientes con EPOC con un FEV<sub>1</sub> pre-broncodilatador > 50% del valor normal de referencia y con un FEV<sub>1</sub> post-broncodilatador < 70% del valor normal de referencia (ver sección 5.1).

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 budesonida, 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 budesonida debe ser lo más largo posible (ver sección 4.4). El tratamiento de mantenimiento y a demanda para el alivio de los síntomas con Rilast 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 budesonida administrada concomitantemente por vía oral (dosis única de 3 mg) un promedio de 6 veces. Cuando el ketoconazol se administró 12 horas después de la budesonida el promedio del aumento fue solamente de 3 veces, lo que demuestra que la separación de los tiempos de administración puede reducir el incremento de los niveles plasmáticos de budesonida. Existen datos limitados acerca de la interacción con dosis altas de budesonida inhalada que indican que si se administran simultáneamente 200 mg de itraconazol con budesonida inhalada (dosis única de 1000 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, Rilast no debe administrarse junto a bloqueantes beta-adrenérgicos (incluyendo colirios), salvo que su uso esté justificado.

La administración simultánea de quinidina, disopiramida, procainamida, fenotiazinas, antihistamínicos (terfenadina) y antidepresivos 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  $\beta_2$  simpaticomiméticos.

La administración simultánea de inhibidores de la monoaminoxidasa, 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 glucósidos digitálicos.

El tratamiento con beta<sub>2</sub>-agonistas puede producir hipocalcemia, la cual puede ser potenciada por el tratamiento concomitante con derivados de xantina, corticosteroides y diuréticos (ver sección 4.4).

No se ha observado que la budesonida y el formoterol interaccionen con otros fármacos indicados en el tratamiento del asma.

#### Población pediátrica

Los estudios de interacciones se han realizado sólo en adultos.

#### **4.6. Fertilidad, embarazo y lactancia**

## Embarazo

No se dispone de datos clínicos sobre la administración de Rilast o del tratamiento simultáneo de formoterol y budesonida durante el embarazo. Los datos obtenidos en un estudio del desarrollo embrionario en ratas, no han mostrado evidencias de efectos adicionales debidos a la combinación.

No se dispone de datos suficientes del empleo del formoterol en mujeres embarazadas. En estudios de reproducción en animales, el formoterol produjo reacciones adversas cuando el nivel de exposición sistémica al fármaco fue muy alto (ver sección 5.3).

No se ha encontrado teratogenia asociada a la budesonida inhalada en los datos procedentes de aproximadamente 2000 embarazos expuestos. En estudios en animales, los glucocorticoides han producido malformaciones (ver sección 5.3), pero no es probable que esto sea relevante para humanos tratados con las dosis recomendadas.

Los estudios en animales han demostrado que el exceso de glucocorticoides durante el periodo prenatal se relaciona con un riesgo mayor de retraso del crecimiento intrauterino, enfermedad cardiovascular en el adulto y cambios permanentes en la densidad del receptor glucocorticoideo, en la producción de neurotransmisores y en el comportamiento, incluso con dosis por debajo de la teratogénica.

Sólo se debería utilizar Rilast durante el embarazo cuando los beneficios superen los riesgos potenciales. Debe utilizarse la dosis mínima eficaz de budesonida necesaria para mantener controlado el asma.

## Lactancia

La budesonida se excreta en la leche materna. Sin embargo, no se esperan efectos en niños lactantes a dosis terapéuticas. No se sabe si el formoterol se excreta en la leche materna, aunque se han detectado pequeñas cantidades de formoterol en la leche de las ratas lactantes. Rilast sólo 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 budesonida 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 Rilast sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas es nula o insignificante.

### **4.8. Reacciones adversas**

Puesto que Rilast contiene budesonida 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  $\beta_2$  adrenérgicos, como temblor y palpitations, que suelen ser leves y habitualmente desaparecen a los pocos días de iniciar el tratamiento.

Las reacciones adversas que se han asociado a la budesonida 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**

<b><u>Clasificación por órganos y sistemas</u></b>	<b><u>Frecuencia</u></b>	<b><u>Reacción adversa</u></b>
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	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, disfonía incluida ronquera
	Raras	Broncoespasmo
Trastornos gastrointestinales	Poco frecuentes	Náuseas

Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo	Poco frecuentes	Hematomas
Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conjuntivo	Poco frecuentes	Calambres musculares

Las infecciones orofaríngeas por *Candida* son debidas a la deposición del medicamento. Se debe instruir al paciente para que se enjuague la boca con agua después de cada dosis de mantenimiento con el fin de minimizar el riesgo de infección. Las infecciones orofaríngeas por *Candida*, generalmente responden a un tratamiento antifúngico de uso tópico sin necesidad de suspender el tratamiento con corticoide 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 Rilast, 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  $\beta_2$  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 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: [www.notificaRAM.es](http://www.notificaRAM.es).

### **4.9. Sobredosis**

La sobredosis de formoterol probablemente producirá los efectos típicos de los agonistas  $\beta_2$  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 sobredosis aguda con budesonida, 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 hipercorticismismo y supresión adrenal.

Si el tratamiento con Rilast ha de ser interrumpido debido a una sobredosis 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

Rilast contiene formoterol y budesonida; 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 budesonida 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.

#### *Budesonida*

La budesonida 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 budesonida 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  $\beta_2$  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

#### **Asma**

##### *Eficacia clínica del tratamiento de mantenimiento con budesonida/formoterol*

Se ha demostrado en estudios clínicos con adultos que cuando se añade formoterol a budesonida mejoran los síntomas y la función pulmonar, y se reducen las exacerbaciones del asma.

El efecto de budesonida/formoterol sobre la función pulmonar fue el mismo que el de la combinación no fija de budesonida y formoterol y mayor que el de la budesonida sola en dos estudios de 12 semanas de duración. En todos los grupos de tratamiento se utilizó un agonista  $\beta_2$  adrenérgico de acción corta a demanda. No se produjo ningún signo de que el efecto antiasmático 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 budesonida/formoterol (2 inhalaciones de 80/4,5 microgramos dos veces al día) y un agonista  $\beta_2$  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 budesonida sola.

*Eficacia clínica del tratamiento de mantenimiento y a demanda para el alivio de los síntomas con budesonida/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 budesonida/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 budesonida/formoterol produjo una reducción estadística y clínicamente significativa de las exacerbaciones graves. Se incluyó una comparación de budesonida/formoterol a la dosis mayor de mantenimiento con terbutalina como tratamiento a demanda (estudio 735), y budesonida/formoterol a la misma dosis de mantenimiento con formoterol o con terbutalina como tratamiento a demanda (estudio 734) (Tabla 2). En el estudio 735, la función pulmonar, el control de los síntomas y el uso de medicación a demanda fueron similares en todos los grupos de tratamiento. En el estudio 734, se redujeron los síntomas y el uso de medicación a demanda, y mejoró la función pulmonar al comparar con los otros dos tratamientos. En los 5 estudios combinados, los pacientes con budesonida/formoterol como tratamiento de mantenimiento y a demanda para el alivio de los síntomas, no usaron por término medio ninguna inhalación a demanda en el 57% de los días de tratamiento. No se produjeron signos de desarrollo de tolerancia con el tiempo.

**Tabla 2** **Visión global de las exacerbaciones graves en los estudios clínicos**

Nº de estudio Duración	Grupos de tratamiento	n	Exacerbaciones graves <sup>a</sup>	
			Episodios	Episodios/paciente-año
<b>Estudio 735</b> <b>6 meses</b>	<b>Budesonida/formoterol 160/4,5 µg 2 veces al día + a demanda</b>	<b>1.103</b>	<b>125</b>	<b>0,23<sup>b</sup></b>
	Budesonida/formoterol 320/9 µg 2 veces al día + terbutalina 0,4 mg a demanda	1.099	173	0,32
	Salmeterol/fluticasona 2 x 25/125 µg 2 veces al día + terbutalina 0,4 mg a demanda	1.119	208	0,38
<b>Estudio 734</b> <b>12 meses</b>	<b>Budesonida/formoterol 160/4,5 µg 2 veces al día + a demanda</b>	<b>1.107</b>	<b>194</b>	<b>0,19<sup>b</sup></b>
	Budesonida/formoterol 160/4,5 µg 2 veces al día + formoterol 4,5 µg a demanda	1.137	296	0,29
	Budesonida/formoterol 160/4,5 µg 2 veces al día + terbutalina 0,4 mg a demanda	1.138	377	0,37

<sup>a</sup> Hospitalización/tratamiento de urgencia o tratamiento con corticoides orales

<sup>b</sup> 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 14385 pacientes con asma de los cuales 1847 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 budesonida/formoterol fue limitado, y este uso fue infrecuente.

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

## **EPOC**

En dos estudios de doce meses en pacientes con EPOC de moderada a grave, se evaluó el efecto sobre la función pulmonar y la tasa de exacerbaciones (definido como cursos de esteroides orales y/o cursos de antibióticos y/o hospitalizaciones). El criterio de inclusión para ambos estudios fue un valor del FEV<sub>1</sub> pre-broncodilatador inferior al 50% del normal.

En el momento de inclusión en los ensayos, la mediana del FEV<sub>1</sub> post-broncodilatador era del 42% del normal. El número promedio de exacerbaciones por año (tal como se ha definido anteriormente), mostró una reducción significativa con budesonida/formoterol en comparación con el tratamiento con formoterol sólo o placebo (tasa media de 1,4 en comparación con 1,8-1,9 en el grupo placebo/formoterol). El número medio de días con tratamiento corticoide oral por paciente durante los 12 meses, se redujo ligeramente en el grupo tratado con budesonida/formoterol (7-8 días/paciente/año comparado con 11-12 y 9-12 días en los grupos placebo y formoterol respectivamente). En cuanto a los cambios en los parámetros de la función pulmonar, tales como FEV<sub>1</sub>, el tratamiento con budesonida/formoterol no fue superior al tratamiento con formoterol sólo.

## **5.2. Propiedades farmacocinéticas**

### Absorción

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

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

Los parámetros farmacocinéticos de la budesonida y el formoterol por separado y los de la combinación a dosis fija, son comparables, aunque tras la administración de la combinación fija, el AUC de la budesonida es ligeramente mayor, su tasa de absorción más rápida y su C<sub>max</sub> más alta que la de los componentes por separado; en el caso del formoterol, la C<sub>max</sub> fue similar. La budesonida inhalada se absorbe rápidamente y la C<sub>max</sub> 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<sub>max</sub> 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 budesonida 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 budesonida sufre una extensa biotransformación de primer paso en el hígado (aproximadamente el 90%), obteniéndose metabolitos de baja actividad glucocorticoide. La actividad glucocorticoide de los metabolitos principales, 6-beta-hidroxi-budesonida y 16-alfa-hidroxi-prednisolona, es inferior a un 1% de la presentada por budesonida. No existen indicios de interacciones metabólicas ni de reacciones de desplazamiento entre el formoterol y la budesonida.

### Eliminación

La mayor parte de una dosis de formoterol se transforma por metabolismo hepático y se elimina vía renal. Tras la inhalación de formoterol, del 8% al 13% de la dosis liberada se excreta sin metabolizar en la orina. El formoterol posee un alto grado de aclaramiento sistémico (aproximadamente 1,4 l/minuto) y una vida media de 17 horas.

La budesonida se elimina a través de un proceso metabólico catalizado principalmente por el enzima CYP3A4. Los metabolitos de la budesonida se eliminan como tales o en forma conjugada en la orina, habiéndose detectado solamente cantidades insignificantes de budesonida no modificada en la orina. La budesonida posee un alto grado de aclaramiento sistémico (aproximadamente 1,2 l/minuto) y una vida media tras la administración intravenosa de 4 horas.

No se tienen datos de la farmacocinética de la budesonida o el formoterol en pacientes con insuficiencia renal. Los niveles plasmáticos de budesonida y formoterol pueden aumentar en pacientes con enfermedad hepática.

### Linealidad/No linealidad

La exposición sistémica de budesonida y formoterol se correlaciona de forma lineal con la dosis administrada.

## **5.3. Datos preclínicos sobre seguridad**

La toxicidad que se observó en animales tras la administración de budesonida y formoterol en combinación o por separado constituye una exacerbación de su actividad farmacológica.

En estudios de reproducción en animales, los corticoides como la budesonida, 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. Periodo 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**

Rilast 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 ó 18 inhaladores que contienen 60 ó 120 dosis.

Puede que solamente estén comercializados algunos tamaños de envases.

## **6.6. Precauciones especiales de eliminación y otras manipulaciones**

La eliminación del medicamento no utilizado y de todos los materiales que hayan estado en contacto con él se realizará de acuerdo con la normativa local.

## **7. TITULAR DE LA AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN**

Laboratorio TAU, S.A.  
C/ Puerto de Somport 21-23  
28050 Madrid  
España

## **8. NÚMERO(S) DE AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN**

Nº Registro: 64.353

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

Fecha de la primera autorización: 20 Noviembre 2001

Fecha de la última revalidación: 14 Junio 2012

## **10. FECHA DE LA REVISIÓN DEL TEXTO**

Febrero 2021