

FICHA TÉCNICA

1. NOMBRE DEL MEDICAMENTO

Rilast 160 microgramos/4,5 microgramos/inhalación suspensión para inhalación en envase a presión

2. COMPOSICIÓN CUALITATIVA Y CUANTITATIVA

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

Dicha dosis equivale a una dosis medida que contiene: budesonida 200 microgramos/inhalación y formoterol fumarato dihidrato 6 microgramos/inhalación.

Para consultar la lista completa de excipientes, ver sección 6.1.

3. FORMA FARMACÉUTICA

Suspensión para inhalación en envase a presión.

Suspensión de color blanco en un cartucho de aluminio insertado en un adaptador de color rojo con una tapa de color gris.

4. DATOS CLÍNICOS

4.1. Indicaciones terapéuticas

Enfermedad Pulmonar Obstructiva Crónica (EPOC)

Rilast está indicado en pacientes adultos, mayores de 18 años de edad, para el tratamiento sintomático de la enfermedad pulmonar obstructiva crónica (EPOC) con un volumen espiratorio forzado en el primer segundo (FEV₁) inferior al 70% del valor normal de referencia (post-broncodilatador) y un historial de exacerbaciones a pesar del tratamiento habitual con broncodilatadores (ver también sección 4.4).

4.2. Posología y forma de administración

Vía de administración: vía inhalatoria.

Posología

EPOC

Dosis recomendada:

Adultos: 2 inhalaciones, dos veces al día.

Información general

Poblaciones especiales:

No existen requisitos especiales de dosificación en ancianos.

No se dispone de datos sobre el empleo de 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 una mayor exposición de ambos en los pacientes con cirrosis hepática grave.

Población pediátrica:

Hay poca experiencia con Rilast 160 microgramos/4,5 microgramos en niños de 11 años de edad y menores, o en adolescentes de 12 a 17 años para el tratamiento sintomático de la EPOC.

Forma de administración

Instrucciones para el uso correcto de Rilast

Cuando se presiona el inhalador de Rilast se libera del cartucho un volumen de la suspensión a gran velocidad. Cuando el paciente inspira a través de la boquilla, al mismo tiempo que presiona el inhalador, el fármaco irá junto con el aire inspirado hasta las vías respiratorias.

Se suele recomendar el uso de una cámara espaciadora (por ejemplo, *AeroChamber Plus Flow Vu* o *AeroChamber Plus*) con Rilast (suspensión para inhalación en envase a presión), especialmente en pacientes que presenten, o puedan presentar, dificultades en la coordinación de la inhalación con el pulsado del inhalador (ver sección 5.2).

Nota: Es necesario dar al paciente instrucciones sobre el uso y cuidado correctos de su inhalador y cámara espaciadora, y comprobar que la técnica inhalatoria empleada asegura la llegada del medicamento inhalado a los pulmones. También es importante instruir al paciente para que:

- Lea cuidadosamente las instrucciones del prospecto que acompaña a cada inhalador de Rilast.
- Si va a hacer uso de una cámara espaciadora, lea cuidadosamente las instrucciones de uso que figuran en el prospecto incluido con la cámara espaciadora.
- Si se ha salido el desecante que se encuentra dentro del sobre de aluminio, no use el inhalador.
- Agite bien el inhalador durante al menos 5 segundos antes de cada uso a fin de que su contenido pueda mezclarse correctamente.
- Haga dos presurizaciones al aire antes de inhalar si el inhalador es nuevo, o no ha sido utilizado en la última semana o en caso de que se haya caído.
- Retire la tapa de la boquilla.
- Sostenga el inhalador en posición vertical.
- Coloque la boquilla en la boca. Mientras respira lenta y profundamente, presione firmemente el dispositivo para liberar el medicamento. Siga inspirando y contenga la respiración durante aproximadamente unos 10 segundos o el tiempo que pueda. Hay que inhalar al mismo tiempo que se acciona el inhalador para asegurar que los principios activos llegan a los pulmones.
- Agite el inhalador de nuevo y repita el procedimiento.
- Vuelva a colocar la tapa en la boquilla después de su uso.
- Se enjuague la boca con agua después de haber inhalado la dosis prescrita para reducir el riesgo de aparición de candidiasis orofaríngea.
- Limpie la boquilla del inhalador regularmente, al menos una vez a la semana, con un paño limpio y seco.
- No introduzca el inhalador en agua.

4.3. Contraindicaciones

Hipersensibilidad a los principios activos o a alguno de los excipientes incluidos en la sección 6.1.

4.4. Advertencias y precauciones especiales de empleo

Consejos de dosificación

Se debe aconsejar a los pacientes que tengan siempre su inhalador de alivio a mano.

Se debe recordar a los pacientes que utilicen las dosis de mantenimiento de Rilast según prescripción, incluso en periodos asintomáticos.

Se debe instruir al paciente para que se enjuague la boca con agua después de inhalar la dosis con el fin de minimizar el riesgo de infección orofaríngea por *Candida* (ver sección 4.8).

Se recomienda no suspender el tratamiento con Rilast sin supervisión médica.

Deterioro de la enfermedad

Los pacientes deben consultar con su médico si consideran que el tratamiento no es eficaz. El deterioro repentino y progresivo en el control de la EPOC puede suponer una amenaza para la vida y el paciente deberá someterse a evaluación médica urgente. En estos casos puede ser necesario aumentar la dosis de corticoides, por ejemplo, un tratamiento con corticoides orales o con antibiótico, si hay signos de infección.

Cambio desde el tratamiento oral

Si se sospecha de insuficiencia suprarrenal producida por un tratamiento previo con corticoides sistémicos, se debe tener precaución al cambiar los pacientes a Rilast.

Los beneficios clínicos que se consiguen con la budesonida inhalada generalmente reducen la necesidad de administrar corticoides por vía oral. No obstante, los pacientes que han recibido corticoides orales y pasan a corticoides inhalados, siguen estando en riesgo de padecer insuficiencia suprarrenal durante un periodo de tiempo considerable. Después de interrumpir los corticoides orales, la recuperación puede necesitar tiempo, por lo que el riesgo de disminución de la función suprarrenal en los pacientes que han estado en tratamiento con corticoides orales y que cambian al tratamiento con budesonida inhalada puede seguir existiendo durante un tiempo considerable. En tales circunstancias, se deberá controlar regularmente el funcionamiento del eje hipotálamo-hipófisis-adrenal (HHA).

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.

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, deberá dejarse pasar el mayor tiempo posible entre la administración de medicamentos que interaccionan entre sí.

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 QTc prolongado, ya que el formoterol puede prolongar por sí solo este intervalo.

El tratamiento con dosis altas de agonistas β_2 adrenérgicos puede producir hipocalcemia potencialmente grave. La administración simultánea de agonistas β_2 adrenérgicos con otros medicamentos que reducen el potasio o potencian el efecto hipocalémico, por ej. derivados xantínicos, esteroides y diuréticos, puede

agravar el efecto hipocalémico del agonista β_2 adrenérgico. En estos casos se recomienda controlar los niveles séricos de potasio.

Tal y como sucede con todos los agonistas β_2 adrenérgicos, debido a su efecto hiperglucémico se recomiendan controles adicionales de la glucemia en pacientes diabéticos.

Deberá evaluarse de nuevo la necesidad y la dosis de los corticoides inhalados en pacientes con tuberculosis pulmonar latente o activa, o infecciones fúngicas o víricas de las vías respiratorias.

Efectos sistémicos

Cualquier corticoide inhalado puede producir efectos sistémicos, sobre todo cuando se prescriben dosis altas durante largos periodos de tiempo, si bien la probabilidad es menor cuando el tratamiento se inhala que cuando se administran los corticoides por vía oral. Los posibles efectos sistémicos incluyen síndrome de Cushing, rasgos Cushingoides, supresión adrenal, retraso del crecimiento en niños y adolescentes, descenso en la densidad mineral ósea, cataratas y glaucoma, y más raramente, una serie de efectos psicológicos o de la conducta como hiperactividad psicomotora, alteraciones del sueño, ansiedad, depresión o agresividad (especialmente en niños) (ver sección 4.8).

Deberían tenerse en cuenta los posibles efectos sobre la densidad ósea, especialmente en pacientes tratados con dosis altas durante largos periodos de tiempo que presenten factores de riesgo de osteoporosis. Los estudios a largo plazo llevados a cabo en niños con dosis diarias medias de 400 microgramos (dosis medida) de 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 se dispone de información con 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

No se debe interrumpir bruscamente el tratamiento con esteroides sistémicos suplementarios.

El tratamiento prolongado con altas dosis de corticoides inhalados, sobre todo con dosis superiores a las recomendadas, también puede dar lugar a insuficiencia adrenal clínicamente significativa. Por lo tanto, se deberá considerar la administración adicional de corticoides sistémicos durante períodos de estrés, tales como infecciones graves o intervenciones quirúrgicas programadas. Una reducción rápida de la dosis de esteroides puede inducir una crisis suprarrenal aguda. Los síntomas y signos que podrían observarse en una crisis suprarrenal aguda podrían ser algo imprecisos, aunque pueden incluir anorexia, dolor abdominal, pérdida de peso, cansancio, dolor de cabeza, náuseas, vómitos, disminución del nivel de conciencia, convulsiones, hipotensión e hipoglucemia.

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 con EPOC

No existen datos disponibles de estudios clínicos con Rilast en pacientes con EPOC con un FEV₁ pre-broncodilatador > 50% del valor normal de referencia y con un FEV₁ post-broncodilatador < 70% del valor normal de referencia (ver sección 5.1).

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 fuera posible, el intervalo de tiempo entre la administración del inhibidor y de la budesonida debería ser lo más amplio posible (ver sección 4.4).

La administración una vez al día de 200 mg de ketoconazol, potente inhibidor del CYP3A4, aumentó un promedio de 6 veces los niveles plasmáticos de budesonida administrada concomitantemente por vía oral (dosis única de 3 mg). Cuando el ketoconazol se administró 12 horas después de la budesonida el aumento promedio tan solo fue de 3 veces, lo que demuestra que separar los tiempos de administración puede reducir el incremento de los niveles plasmáticos. Existen datos limitados acerca de la interacción con dosis altas de 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 haya razones de peso que justifiquen su uso.

La administración simultánea de quinidina, disopiramida, procainamida, fenotiazinas 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 β₂ 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.

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 de desarrollo embrionario en ratas, no han mostrado evidencias de efectos adicionales debidos a la combinación.

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

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

Los estudios en animales han demostrado que el exceso de glucocorticoides durante el periodo prenatal se relaciona con un riesgo mayor de retraso del crecimiento intrauterino, enfermedad cardiovascular en el adulto y cambios permanentes en la densidad del receptor 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.

Lactancia

La budesonida se excreta en la leche materna. Sin embargo, no se esperan efectos en niños lactantes a dosis terapéuticas. Se desconoce si el formoterol se excreta en la leche materna, aunque se han detectado pequeñas cantidades de formoterol en la leche de las ratas lactantes. 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 elevada 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 notificadas con estos dos fármacos. No se ha observado una mayor incidencia de reacciones adversas tras la administración simultánea de los dos compuestos. Las reacciones adversas más frecuentes se derivan del efecto farmacológico de los agonistas β_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 al 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

<u>Clasificación por órganos y sistemas</u>	<u>Frecuencia</u>	<u>Reacción adversa</u>
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	Hiper glucemia
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	Palpitations
	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 con el fin de minimizar el riesgo de infección. Las infecciones orofaríngeas por *Candida*, generalmente responden a un tratamiento antifúngico de uso tópico sin necesidad de suspender el tratamiento con corticoide inhalado.

En muy raras ocasiones, al igual que con otras terapias de inhalación, se puede producir broncoespasmo paradójico, afectando a menos de 1 de cada 10.000 personas, produciéndose un aumento inmediato de sibilancias y disnea después de la administración. El broncoespasmo paradójico responde a un broncodilatador inhalado de acción rápida y debe tratarse inmediatamente. Además, se debe suspender inmediatamente el tratamiento con 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 administran los corticosteroides por vía oral. Los posibles efectos sistémicos incluyen síndrome de Cushing, rasgos Cushingoides, supresión adrenal, retraso del crecimiento en niños y adolescentes, disminución de la densidad mineral ósea, cataratas y glaucoma. También puede producirse un aumento en la susceptibilidad a las infecciones y un deterioro de la capacidad para adaptarse al estrés. Probablemente todos estos efectos dependen de la dosis, el tiempo de utilización, el uso concomitante o previo de otros esteroides y la sensibilidad individual.

El tratamiento con agonistas β_2 adrenérgicos puede provocar un incremento en los niveles séricos de insulina, ácidos grasos libres, glicerol y cuerpos cetónicos.

Notificación de sospechas de reacciones adversas

Es importante notificar las sospechas de reacciones adversas al medicamento tras su autorización. Ello permite una supervisión continuada de la relación beneficio/riesgo del medicamento. Se invita a los profesionales sanitarios a notificar las sospechas de reacciones adversas a través del Sistema Español de Farmacovigilancia de medicamentos de Uso Humano: www.notificaRAM.es.

4.9. Sobredosis

La sobredosis de formoterol probablemente producirá los efectos típicos de los agonistas β_2 adrenérgicos: temblor, cefalea y palpitaciones. Los síntomas registrados en casos aislados son taquicardia, hiperglucemia, hipocalcemia, prolongación del intervalo QTc, arritmias, náuseas y vómitos. En esta situación podría estar indicado tratamiento de soporte y sintomático. No obstante, la administración de dosis de 90 microgramos durante 3 horas a pacientes con obstrucción bronquial aguda no ocasionó problemas de seguridad.

No se espera que la 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 del componente formoterol, debe considerarse instaurar un tratamiento apropiado con corticoides inhalados.

5. PROPIEDADES FARMACOLÓGICAS

5.1. Propiedades farmacodinámicas

Grupo farmacoterapéutico: Medicamentos contra alteraciones obstructivas pulmonares: adrenérgicos, inhaladores.

Código ATC: R03AK07

Mecanismos de acción y Efectos farmacodinámicos

Rilast contiene formoterol y budesonida; ambos componentes tienen diferentes mecanismos de acción y sus efectos son aditivos en la reducción de las exacerbaciones de la EPOC.

Budesonida

La budesonida es un glucocorticoide que tras la inhalación presenta una acción antiinflamatoria en las vías respiratorias dosis dependiente, lo que produce una reducción de los síntomas y un menor número de exacerbaciones de la EPOC. La 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 β_2 adrenérgico que por vía inhalatoria produce una relajación rápida y duradera del músculo liso bronquial en pacientes con obstrucción reversible de las vías respiratorias. El efecto broncodilatador es dependiente de la dosis y se inicia a los 1-3 minutos tras la inhalación, manteniéndose hasta al menos 12 horas después de una dosis única.

Eficacia clínica y seguridad

La eficacia y seguridad de Rilast 160 microgramos/4,5 microgramos en el tratamiento sintomático de la EPOC han sido evaluadas en dos estudios de 12 meses de duración (Estudios 001 y 003) y un estudio de 6 meses de duración (Estudio 002). Se comparó la dosis de Rilast 160 microgramos/4,5 microgramos, 2 inhalaciones dos veces al día, con la dosis correspondiente de formoterol fumarato dihidrato (4,5 μg , 2 inhalaciones dos veces al día) en los estudios 001, 002 y 003 y con la dosis correspondiente de budesonida (160 μg , 2 inhalaciones 2 veces al día) en el estudio 002.

Los parámetros primarios de valoración fueron el FEV₁ pre-broncodilatador y el FEV₁ post-broncodilatador a la hora (Estudios 001 y 002) y las exacerbaciones de la EPOC (Estudio 003). Un total de 4.887 pacientes con EPOC moderada a grave fueron distribuidos al azar en los 3 estudios, de los cuales 1.178 recibieron Rilast 160 microgramos / 4,5 microgramos. El criterio de inclusión para los tres estudios fue un FEV₁ pre-broncodilatador < 50% del valor normal. La mediana del FEV₁ post-broncodilatador en el momento del cribado de los estudios fue del 39% del valor normal.

En los Estudios 001 y 002, Rilast 160 microgramos/4,5 microgramos fue superior a placebo en el FEV₁ post-broncodilatador (incremento medio de 180 mL y 170 mL, respectivamente) y en el FEV₁ pre-broncodilatador (valle) (incremento medio de 90 mL y 80 mL, respectivamente).

En los Estudios 001 y 002, Rilast 160 microgramos/4,5 microgramos también fue superior a formoterol en el FEV₁ post-broncodilatador (incremento medio de 30 mL y 40 mL, respectivamente) y en el FEV₁ pre-broncodilatador (valle) (incremento medio de 40 mL y 40 mL, respectivamente).

En el estudio de 12 meses de duración (001), Rilast 160 microgramos/4,5 microgramos logró una reducción estadísticamente significativa y clínicamente relevante de las exacerbaciones graves (definidas como un empeoramiento de la EPOC que requiere el uso de esteroides orales y/o hospitalización), con una reducción del 37% en la tasa de exacerbación (p<0,001) en comparación con placebo y una reducción del 25% en la tasa de exacerbación (p =0,004) en comparación con formoterol. Rilast redujo de forma significativa el riesgo de la primera exacerbación grave en un 34% en comparación con placebo (p<0,001) y en un 23% en comparación con formoterol (p=0,015).

En ambos estudios, Rilast 160 microgramos/4,5 microgramos también redujo de forma significativa en comparación con placebo, la disnea, el uso diario de medicación de rescate, los despertares nocturnos y también mejoró la calidad de vida relacionada con la salud (medida por la puntuación total del cuestionario respiratorio de St. George).

En subgrupos de pacientes en los Estudios 001 y 002 se obtuvieron determinaciones seriadas del FEV₁ a lo largo de 12 horas. La mediana del tiempo hasta el inicio de la broncodilatación (> 15% de mejoría en el FEV₁) se observó a los 5 minutos en los pacientes que recibieron Rilast 160 microgramos/4,5 microgramos. La mejoría máxima del FEV₁ tuvo lugar aproximadamente a las 2 horas post-broncodilatación. El efecto broncodilatador se mantuvo por lo general más allá de 12 horas.

En un segundo estudio de 12 meses de duración (003), Rilast 160 microgramos/4,5 microgramos logró reducciones estadísticamente significativas en las exacerbaciones graves en comparación con formoterol, con una reducción del 35% en el número de exacerbaciones (p<0,001) y una reducción del 21% en el riesgo de la primera exacerbación (p=0,026).

El tratamiento fue bien tolerado. La evaluación de seguridad en los 3 ensayos reveló un perfil de seguridad para Rilast coherente con los perfiles establecidos para Rilast Turbuhaler y las monoterapias inhaladas de budesonida y formoterol.

Población pediátrica

No hay un uso relevante de Rilast 160 microgramos/4,5 microgramos en niños o adolescentes en el tratamiento sintomático de la EPOC.

5.2. Propiedades farmacocinéticas

Absorción

Tras la administración de Rilast (suspensión para inhalación en envase a presión) 160 microgramos/4,5 microgramos (dos o cuatro inhalaciones dos veces al día) durante 5 días en sujetos sanos, la concentración plasmática de budesonida aumentó generalmente en proporción a la dosis. El índice de acumulación para el grupo que recibió dos inhalaciones dos veces al día fue de 1,32 para la budesonida y de 1,77 para formoterol.

En un estudio de dosis única, se administraron 12 inhalaciones de Rilast (suspensión para inhalación en envase a presión) 80 microgramos/4,5 microgramos (dosis total de 960/54 µg) a pacientes con EPOC. La media de la concentración plasmática máxima de budesonida de 3,3 nmol / L se produjo a los 30 minutos después de la dosis, mientras que la concentración plasmática máxima media de formoterol de 167 pmol/L se logró rápidamente a los 15 minutos después de la dosis.

En un estudio de dosis única, se administraron 8 inhalaciones de Rilast (suspensión para inhalación en envase a presión) 160 microgramos/4,5 microgramos (dosis total de 1280/36 µg) y Rilast Turbuhaler 160 microgramos/4,5 microgramos (dosis total de 1280 /36 µg) a voluntarios sanos. Rilast (suspensión para inhalación en envase a presión) liberó una cantidad de principio activo a la circulación sistémica similar a la de Rilast Turbuhaler. El AUC para el componente de budesonida en Rilast (suspensión para inhalación en envase a presión) fue del 90% del comparador Turbuhaler. El AUC para el componente de formoterol en Rilast (suspensión para inhalación en envase a presión) fue del 116% del comparador Turbuhaler.

La exposición sistémica a budesonida y formoterol a través del uso de Rilast (suspensión para inhalación en envase a presión) 160 microgramos/4,5 microgramos, con y sin la cámara espaciadora **AeroChamber Plus Flow Vu**, se evaluó a través de un estudio realizado en voluntarios sanos.

La exposición sistémica total de Rilast (suspensión para inhalación en envase a presión) administrada mediante la cámara espaciadora **AeroChamber Plus Flow Vu** se incrementó en comparación con la administración sin cámara espaciadora, siendo la AUC media un 68% y un 77% mayor para budesonida y formoterol, respectivamente. Sin embargo, los mayores incrementos en la exposición con la cámara espaciadora se observaron en sujetos que presentaban menor exposición sin cámara espaciadora (muy probablemente debido a una técnica inhalatoria deficiente).

No hay evidencia de interacciones farmacocinéticas entre budesonida y formoterol.

Distribución y biotransformación

La unión a proteínas plasmáticas del formoterol es aproximadamente del 50%, y su volumen de distribución de 4 l/kg; la unión a proteínas plasmáticas de la 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 por vía renal. Tras la inhalación de formoterol, del 8% al 13% de la dosis liberada se excreta sin metabolizar en la orina. El formoterol posee un alto grado de aclaramiento sistémico (aproximadamente 1,4 l/minuto) y una semi-vida de eliminación de 17 horas.

La 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 su semi vida de eliminación tras la administración intravenosa es de un promedio de 4 horas.

No se tienen datos de la farmacocinética de la 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, se ha observado que los corticoides como la budesonida, inducen malformaciones, como paladar hendido o malformaciones esqueléticas, aunque estos resultados en animales de experimentación no parecen ser relevantes para el hombre a las dosis habitualmente recomendadas. Los estudios de reproducción animal con formoterol han mostrado una reducción de la fertilidad en ratas macho tras una elevada exposición sistémica, así como pérdidas de implantación del embrión, menor supervivencia post-natal temprana y menor peso al nacimiento con dosis de formoterol considerablemente más altas de las habitualmente utilizadas en la clínica. No obstante, los resultados de estos estudios experimentales no parecen ser relevantes para el hombre.

Los datos preclínicos sobre el propelente HFA 227 sin CFC revelan que no hay riesgo especial para los seres humanos según los estudios convencionales de farmacología de seguridad, toxicidad de dosis repetidas, genotoxicidad, potencial carcinogénico y toxicidad para la reproducción y el desarrollo.

6 . DATOS FARMACÉUTICOS

6.1. Lista de excipientes

Apaflurano (HFA 227)

Povidona

Macrogol 1000

6.2. Incompatibilidades

No procede.

6.3. Periodo de validez

El periodo de validez de Rilast tal y como está acondicionado para su venta es de 2 años. El periodo de validez tras su primera apertura es de 3 meses.

6.4. Precauciones especiales de conservación

Para obtener los mejores resultados, este medicamento debe conservarse a temperatura ambiente antes de su uso. No refrigerar o congelar. Proteger de las heladas y la luz directa del sol.

Vuelva a colocar la tapa de la boquilla firmemente y a encajar a su posición después de su uso.

Como con la mayoría de los medicamentos para inhalación en recipientes presurizados, el efecto terapéutico de este medicamento disminuye cuando el envase está frío. Este medicamento debe estar a temperatura ambiente antes de su uso. El recipiente contiene un líquido presurizado. No exponer a temperaturas superiores a 50 °C. No perforar el recipiente. El cartucho no debe romperse, pincharse ni quemarse, incluso cuando parezca que esté vacío.

6.5. Naturaleza y contenido del envase

Recipiente presurizado que contiene un cartucho con un revestimiento interno de aluminio, sellado con una válvula dosificadora y unido a un indicador de dosis. El cartucho se coloca en un adaptador de plástico rojo que incorpora una boquilla de plástico blanco y una tapa integrada de plástico gris. Cada inhalador libera 120 inhalaciones de budesonida/formoterol fumarato dihidrato 160/4,5 microgramos después del cebado inicial. Cada inhalador está envuelto individualmente en una bolsa de papel de aluminio laminado que contiene un desecante.

6.6. Precauciones especiales de eliminación y otras manipulaciones

Ninguna especial.

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: 81.155

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

Fecha de la primera autorización: 16 de Agosto 2016
Fecha de la última renovación: 20 de enero 2021

10. FECHA DE LA REVISIÓN DEL TEXTO

Febrero 2021