

RILAST TURBUHALER 160/4,5 MICROGRAMOS POLVO PARA INHALACIÓN

RILAST FORTE TURBUHALER 320/9 MICROGRAMOS POLVO PARA INHALACIÓN

COMPOSICION CUALITATIVA Y CUANTITATIVA

Rilast Turbuhaler 160/4,5 microgramos polvo para inhalación

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

Rilast Turbuhaler 160/4,5 microgramos polvo para inhalación libera la misma cantidad de budesónida y formoterol que los monoproductos Turbuhaler correspondientes, es decir, budesónida 200 microgramos (cantidad dosificada) y formoterol 6 microgramos (cantidad dosificada) que equivale a una dosis liberada de 4,5 microgramos de formoterol.

Rilast forte Turbuhaler 320/9 microgramos polvo para inhalación

Cada dosis liberada (dosis que sale por la boquilla) contiene: budesónida, 320 microgramos y formoterol fumarato dihidrato, 9 microgramos.

Rilast forte Turbuhaler 320/9 microgramos polvo para inhalación libera la misma cantidad de budesónida y formoterol que los monoproductos Turbuhaler correspondientes, es decir, budesónida 400 microgramos (cantidad dosificada) y formoterol 12 microgramos (cantidad dosificada), que equivale a una dosis liberada de 9 microgramos de formoterol.

Ver Lista de excipientes.

Formoterol (D.C.I.) también se denomina como eformoterol (B.A.N.)

FORMA FARMACEUTICA

Polvo para inhalación.
Polvo blanco.

DATOS CLINICOS

Indicaciones terapéuticas

ASMA

Rilast Turbuhaler está indicado en el tratamiento habitual del asma, cuando se considere adecuado combinar un corticoide inhalado y un beta agonista de acción larga:

- pacientes que no estén controlados adecuadamente con corticoides inhalados y con beta₂ agonistas inhalados de acción corta "a demanda".

o

- pacientes que estén adecuadamente controlados con corticoides inhalados y con beta₂ agonistas de acción larga.

EPOC

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

Posología y forma de administración

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

ASMA

Rilast Turbuhaler no está recomendado en el tratamiento inicial del asma. La dosis de los componentes de Rilast Turbuhaler debe ser individualizada y ajustarse a la gravedad de la enfermedad. Esto debe tenerse en cuenta no sólo cuando se inicie el tratamiento sino también cuando se ajuste la dosis. Es decir, si un paciente precisa una combinación de dosis distintas a las contenidas en el inhalador de producto en combinación, se le deben prescribir dosis apropiadas de beta-agonista y/o corticoide en inhaladores separados.

Dosis recomendadas:

Adultos (mayores 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

El médico debe evaluar periódicamente a los pacientes de tal forma que la dosis de Rilast Turbuhaler administrada sea la óptima. La dosis debería ajustarse hasta la mínima necesaria para mantener un control efectivo de los síntomas. Cuando se mantenga el control de los síntomas con la dosis mínima recomendada, el paso siguiente sería probar con un corticoide inhalado solo.

En la práctica habitual, cuando se ha conseguido controlar los síntomas con dos inhalaciones al día, y cuando el médico considere que es necesario un broncodilatador de acción larga para mantener el control de los síntomas, se podría intentar reducir la dosis hasta la mínima eficaz administrando Rilast Turbuhaler una sola inhalación al día.

Niños (de 6 a 11 años): Existe una concentración menor disponible para niños de 6-11 años.

EPOC

Adultos: 2 inhalaciones, dos veces al día.

Grupos especiales de pacientes:

No es necesario ajustar la dosis en ancianos.

No se dispone de datos sobre el empleo de Rilast Turbuhaler en pacientes con insuficiencia renal o hepática. Dado que la budesónida y el formoterol se eliminan principalmente a través de metabolismo hepático, se puede esperar que los niveles séricos de ambos sean mayores en los pacientes con cirrosis hepática grave.

- Rilast forte Turbuhaler 320/9 microgramos polvo para inhalación

ASMA

Rilast forte Turbuhaler no está recomendado en el tratamiento inicial del asma. La dosis de los componentes de Rilast Turbuhaler debe ser individualizada y ajustarse a la gravedad de la enfermedad. Esto debe tenerse en cuenta no sólo cuando se inicie el tratamiento sino también cuando se ajuste la dosis. Si un paciente precisa una combinación de dosis distintas a las contenidas en el inhalador de producto en combinación, se le deben prescribir dosis apropiadas de beta-agonista y/o corticoide, en inhaladores separados.

Dosis recomendadas:

Adultos (mayores de 18 años): 1 inhalación, dos veces al día. Algunos pacientes pueden requerir hasta un máximo de 2 inhalaciones dos veces al día.

Adolescentes (de 12 a 17 años de edad): 1 inhalación, dos veces al día

El médico debe evaluar periódicamente a los pacientes de tal forma que la dosis de Rilast forte Turbuhaler administrada sea la óptima. La dosis debería ajustarse hasta la mínima necesaria para mantener un control efectivo de los síntomas. Cuando se mantenga el control de los síntomas con la dosis mínima recomendada, el paso siguiente sería probar con un corticoide inhalado solo.

En la práctica habitual, cuando se ha conseguido controlar los síntomas con dos inhalaciones al día, y cuando el médico considere que es necesario un broncodilatador de acción larga para mantener el control de los síntomas, se podría intentar reducir la dosis hasta la mínima eficaz administrando Rilast forte Turbuhaler una sola inhalación al día.

Niños menores de 12 años:

La eficacia y seguridad no se han estudiado completamente en niños (ver apartado Propiedades farmacodinámicas). No se recomienda el uso de Rilast forte en niños menores de 12 años.

EPOC

Adultos: 1 inhalación, dos veces al día.

Grupos de pacientes especiales:

No es necesario ajustar la dosis en ancianos.

No se dispone de datos sobre el empleo de Rilast forte Turbuhaler en pacientes con insuficiencia renal o hepática. Dado que la budesónida y el formoterol se eliminan principalmente a través de metabolismo hepático, se puede esperar que los niveles séricos de ambos sean mayores en los pacientes con cirrosis hepática grave.

• Instrucciones para el uso correcto del Turbuhaler:

Turbuhaler es un inhalador que 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.
- Inspire fuerte y profundamente a través de la boquilla para asegurar que en los pulmones se alcance una dosis óptima liberada.
- Nunca espire a través de la boquilla.
- Se enjuague la boca con agua tras haber inhalado la dosis prescrita para disminuir el riesgo de aparición de candidiasis orofaríngea.

Debido a la pequeña cantidad de fármaco administrada por el Turbuhaler, los pacientes no suelen notar sabor a ningún medicamento.

Contraindicaciones

Hipersensibilidad (alergia) a budesónida, formoterol o lactosa inhalada.

Advertencias y precauciones especiales de empleo

Se recomienda reducir gradualmente la dosis cuando se interrumpa el tratamiento, no debiendo interrumpirse éste bruscamente.

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

El incremento del uso de broncodilatadores como medicación de rescate indica un empeoramiento de la enfermedad de base y obliga a reevaluar el tratamiento del asma. Debe advertirse a los pacientes que el empeoramiento repentino y progresivo del control del asma o EPOC supone una amenaza potencial para la vida y que deben buscar atención médica urgente. En estos casos puede ser necesario aumentar la dosis de corticoides o añadir al tratamiento antiinflamatorios sistémicos, por ejemplo, corticoides orales, o bien tratamiento antibiótico, si hay signos de infección.

No se dispone de datos sobre el uso de Rilast Turbuhaler en el tratamiento del ataque agudo de asma, por lo que se debe aconsejar a los pacientes que tengan siempre disponible su broncodilatador de acción rápida.

Se debe recordar a los pacientes que utilicen Rilast Turbuhaler a las dosis prescritas, incluso cuando estén en periodos asintomáticos.

No se debe iniciar el tratamiento con Rilast Turbuhaler durante un episodio de exacerbación del asma.

Después de la inhalación de Rilast Turbuhaler se puede producir un broncoespasmo paradójico con aumento de las sibilancias, tal como sucede con otros tratamientos inhalados. En tal caso, se debe interrumpir el tratamiento con Rilast Turbuhaler reevaluándose el tratamiento y valorando la conveniencia de una terapia alternativa.

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 inhibición de la función suprarrenal, retraso del crecimiento en niños y adolescentes, descenso en la densidad mineral ósea, cataratas y glaucoma.

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. Deben sopesarse los beneficios del tratamiento con corticoides frente a los posibles riesgos de la disminución del crecimiento. Además, debe considerarse diferir al paciente a un neumólogo/alergólogo pediatra.

Los escasos datos obtenidos en los estudios a largo plazo sugieren que los niños y adolescentes tratados con budesónida inhalada finalmente alcanzan la estatura adulta prevista. Sin embargo, se ha observado una pequeña reducción inicial, pero transitoria del crecimiento (aproximadamente 1 cm). Esto ocurre generalmente durante el primer año de tratamiento.

Deberían considerarse los efectos potenciales sobre los huesos, especialmente en pacientes tratados con dosis altas durante largos periodos de tiempo que presenten factores de riesgo de osteoporosis. Los estudios a largo plazo llevados a cabo en niños con dosis diarias medias de 400 microgramos (cantidad dosificada) de budesónida inhalada o en adultos con dosis diarias de 800 microgramos (cantidad dosificada), no han mostrado ningún efecto significativo sobre la densidad mineral ósea. No existe información disponible de Rilast a dosis más altas.

En caso de una disminución del crecimiento, y para minimizar el riesgo de posibles efectos sistémicos, es importante que se lleve a cabo una revisión del tratamiento y que se ajuste la dosis del corticoide inhalado a la dosis mínima con la que se puedan controlar eficazmente los síntomas.

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 Turbuhaler.

Los beneficios clínicos que se consiguen con la budesónida inhalada generalmente minimizan la necesidad de administrar esteroides orales, aunque los pacientes que han recibido corticoides orales y cambian a la vía respiratoria pueden mantener el riesgo de aparición de insuficiencia suprarrenal durante un tiempo considerable. En una situación similar se encuentran los pacientes que en el pasado han recibido altas dosis de corticoides como medicación de urgencia o un tratamiento prolongado con dosis altas de corticoides inhalados. Ante periodos de estrés o cirugía programada debe considerarse una terapia adicional con corticoides sistémicos.

Se debe instruir al paciente para que se enjuague la boca con agua después de cada inhalación con el fin de minimizar el riesgo de infección orofaríngea por *Candida*.

Debe evitarse el tratamiento concomitante con ketoconazol u otros inhibidores potentes de CYP3A4 (ver apartado Interacción con otros medicamentos y otras formas de interacción). Si esto no pudiera evitarse, debe pasar el mayor tiempo posible entre la administración de medicamentos que interaccionan entre sí.

Rilast Turbuhaler debe administrarse con precaución en pacientes con tirotoxicosis, feocromocitoma, diabetes mellitus, 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 QT_c prolongado, ya que el formoterol puede prolongar por sí solo este intervalo.

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

El tratamiento con dosis altas de agonistas β_2 puede producir hipopotasemia potencialmente grave. La administración simultánea de agonistas β_2 con otros medicamentos que reducen el potasio o potencian el efecto hipopotasiémico, por ej. derivados xantínicos, esteroides y diuréticos, puede agravar el efecto hipopotasiémico del agonista β_2 . Se debe tener especial precaución en asma inestable con un uso variable de broncodilatadores de rescate, 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 efectos adversos hipopotasiémicos. En estos casos se recomienda controlar los niveles séricos de potasio.

Debido al efecto hiperglucémico de los β_2 -agonistas, se recomiendan controles de la glucemia en diabéticos.

Rilast Turbuhaler contiene lactosa (<1 mg/inhalación), pero normalmente no causa problemas a las personas con intolerancia a la lactosa.

Debe informarse a los deportistas que este medicamento contiene componentes que pueden producir un resultado positivo en los controles de dopaje.

Interacción con otros medicamentos y otras formas de interacción

Interacciones farmacocinéticas

El ketoconazol (200 mg diarios, en dosis únicas) aumentó hasta 6 veces el promedio de los niveles plasmáticos de la budesónida administrada simultáneamente vía oral (dosis única de 3 mg). Cuando el ketoconazol se administró 12 horas después de la budesónida, la concentración sérica de la budesónida se multiplicó hasta tres veces de media. No se dispone

de datos similares cuando la budesónida se administra inhalada, aunque se puede esperar que los niveles séricos aumenten también considerablemente; por tanto, se debería evitar la administración de ambos fármacos simultáneamente ya que no se dispone de datos para dar recomendaciones posológicas. Si esto no fuera posible, debería prolongarse el intervalo de tiempo entre la administración de los dos medicamentos o bien reducirse la dosis de budesónida. Es probable que otros inhibidores potentes de CYP3A4 aumenten sustancialmente los niveles plasmáticos de budesónida.

Interacciones farmacodinámicas

Los bloqueantes beta-adrenérgicos pueden reducir o inhibir el efecto del formoterol. Por tanto, Rilast Turbuhaler 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), inhibidores de la monoaminooxidasa 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 β_2 simpaticomiméticos.

La administración simultánea de inhibidores de la monoaminooxidasa, incluyendo los medicamentos con propiedades similares como la furazolidona y procarbazona, puede provocar hipertensión.

Existe un riesgo elevado de arritmias en pacientes que sean anestesiados con hidrocarburos halogenados.

El uso concomitante de otros fármacos beta-adrenérgicos puede tener un efecto potencialmente aditivo.

La hipopotasemia puede aumentar el riesgo de arritmias en pacientes tratados con glucósidos digitálicos.

No se conocen interacciones de la budesónida con otros fármacos indicados en el tratamiento del asma.

Embarazo y lactancia

Embarazo:

No se dispone de datos clínicos sobre la administración de Rilast Turbuhaler o del tratamiento simultáneo de formoterol y budesónida durante el embarazo. No se han realizado estudios de toxicidad reproductiva en animales con esta 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 al fármaco fue muy alto (ver apartado Datos preclínicos sobre seguridad).

No se ha encontrado teratogenia asociada a la budesónida inhalada en los datos procedentes de aproximadamente 2000 embarazos expuestos. En estudios en animales, los glucocorticoides han producido malformaciones (ver apartado Datos preclínicos sobre seguridad), 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 Turbuhaler durante el embarazo cuando los beneficios superen los riesgos potenciales. Debe utilizarse la dosis mínima eficaz de budesónida necesaria para mantener controlado el asma.

Lactancia:

No se sabe si el formoterol o la budesónida se excretan en la leche materna, aunque se han detectado pequeñas cantidades de formoterol en la leche de las ratas lactantes. Rilast Turbuhaler sólo se debería administrar a mujeres en periodo de lactancia si el beneficio esperado para la madre supera cualquier posible riesgo para el niño.

Efectos sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas

La influencia de Rilast Turbuhaler sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas es nula o insignificante.

Reacciones adversas

Puesto que Rilast Turbuhaler contiene budesónida y formoterol, puede producir el mismo perfil de reacciones adversas que estos dos fármacos. No se ha observado una mayor incidencia de reacciones adversas tras la administración simultánea de los dos compuestos. Las reacciones adversas más frecuentes son una extensión del efecto farmacológico de los β_2 agonistas, como temblor y palpitaciones, que suelen ser leves y habitualmente desaparecen a los pocos días de iniciar el tratamiento. En un ensayo clínico de 3 años de duración con budesónida en EPOC, se observó la aparición de hematomas en la piel y neumonía con una frecuencia del 10% y 6% respectivamente, en comparación con el 4% y 3% del grupo placebo ($p < 0,001$ y $p < 0,01$, respectivamente).

Las reacciones adversas que se han asociado a la budesónida y el formoterol son las siguientes:

Frecuentes (>1/100, <1/10)	<i>Sistema nervioso central:</i> <i>Sistema cardiovascular:</i> <i>Sistema músculo-esquelético:</i> <i>Tracto respiratorio:</i>	Cefalea Palpitaciones Temblor Candidiasis orofaríngea, irritación leve de garganta, tos, ronquera
Poco frecuentes (>1/1.000, <1/100)	<i>Sistema cardiovascular:</i> <i>Sistema músculo-esquelético:</i> <i>Sistema nervioso central:</i> <i>Piel:</i>	Taquicardia Calambres musculares Agitación, inquietud, nerviosismo, náuseas, mareo, alteraciones del sueño Hematomas
Raras (>1/10.000, <1/1.000)	<i>Piel:</i> <i>Tracto respiratorio:</i> <i>Metabólicas:</i> <i>Alteraciones cardiovasculares:</i>	Exantema, urticaria, prurito, dermatitis, angioedema Broncoespasmo Hipopotasemia Fibrilación auricular, taquicardia supraventricular, extrasístoles
Muy raras (<1/10.000)	<i>Metabólicas:</i> <i>Alteraciones psiquiátricas:</i> <i>Sistema nervioso central:</i> <i>Sistema cardiovascular:</i>	Hiperglucemia, signos o síntomas de efectos sistémicos de los glucocorticoides (incluyendo hipofunción de la glándula suprarrenal) Depresión, alteraciones del comportamiento (principalmente en niños) Alteraciones del gusto Angina de pecho, variaciones en la presión arterial

Al igual que sucede con otros tratamientos inhalados, en casos muy raros se puede producir un broncoespasmo paradójico (ver apartado Advertencias y precauciones especiales de empleo).

Pueden aparecer efectos sistémicos propios de los corticoides inhalados, especialmente a dosis altas prescritas durante largos periodos de tiempo (ver apartado Advertencias y precauciones especiales de empleo).

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

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, hipopotasemia, 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 budesónida, incluso con dosis muy elevadas, produzca problemas de carácter clínico. Cuando se utiliza crónicamente a dosis muy altas, pueden aparecer efectos propios de la administración sistémica de corticoides, como 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.

PROPIEDADES FARMACOLÓGICAS

Propiedades farmacodinámicas

Grupo farmacoterapéutico: Adrenérgicos y otros fármacos para enfermedades obstructivas de las vías respiratorias.

Código ATC: R03AK07

Mecanismos de acción y efectos farmacodinámicos

Rilast Turbuhaler contiene formoterol y budesónida; ambos componentes tienen diferentes mecanismos de acción y sus efectos son aditivos en la reducción de las exacerbaciones del asma. El mecanismo de acción de ambos se describe a continuación.

Budesónida

La budesónida inhalada a las dosis recomendadas tiene acción antiinflamatoria a nivel pulmonar, lo que produce una reducción de los síntomas y de las exacerbaciones del asma con menos efectos adversos que los corticoides vía sistémica. No se conoce el mecanismo exacto responsable de este efecto antiinflamatorio.

Formoterol

El formoterol es un agonista selectivo β_2 -adrenérgico que relaja el músculo liso bronquial en pacientes con obstrucción reversible de las vías respiratorias. El efecto broncodilatador se inicia rápidamente (1-3 minutos tras la inhalación), y se mantiene hasta 12 horas después de la inhalación de una dosis única.

Rilast Turbuhaler

Asma

Se ha demostrado en ensayos clínicos que cuando se añade formoterol a budesónida mejoran los síntomas y la función pulmonar y se reducen las exacerbaciones del asma.

El efecto de Rilast Turbuhaler sobre la función pulmonar fue el mismo que el de la combinación no fija de budesónida y formoterol y mayor que el de la budesónida sola en dos estudios de 12 semanas de duración. No se produjo ningún signo de que el efecto antiasmático se perdiera con el paso del tiempo.

No se han llevado a cabo estudios clínicos con Rilast forte Turbuhaler 320/9 microgramos. Las dosis liberadas correspondientes, administradas con las concentraciones menores de Rilast Turbuhaler son eficaces y bien toleradas.

En un estudio de 12 semanas de duración realizado con 85 niños de 6-11 años de edad, en el que se administraron 2 inhalaciones de Rilast Turbuhaler 80/4,5 microgramos dos veces al día, se demostró que la función pulmonar de los niños mejoró, junto con una buena tolerancia del fármaco.

EPOC

En dos estudios de doce meses en pacientes con EPOC grave, se evaluó el efecto sobre la función pulmonar y el porcentaje de exacerbaciones (definido como cursos de esteroides

orales y/o cursos de antibióticos y/o hospitalizaciones). En el momento de inclusión en los ensayos, la mediana del FEV₁ era del 36% de los valores normales previstos. El número promedio de exacerbaciones por año (tal como se ha definido anteriormente), mostró una reducción significativa con Rilast Turbuhaler 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 Rilast Turbuhaler (7-8 días/paciente/año comparado con 11-12 y 9-12 días en los grupos placebo y formoterol respectivamente). En cuanto a los cambios en los parámetros de la función pulmonar, tales como FEV₁, el tratamiento con Rilast Turbuhaler no fue superior al tratamiento con formoterol sólo.

Propiedades farmacocinéticas

Absorción

Rilast Turbuhaler y los correspondientes monoproductos han demostrado ser bioequivalentes con respecto a la exposición sistémica de budesónida y formoterol, respectivamente. Se observó un pequeño aumento de la supresión de cortisol tras la administración de Rilast Turbuhaler en comparación con los monoproductos, aunque se considera que la diferencia no afecta a la seguridad clínica del producto.

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

Los parámetros farmacocinéticos de la budesónida y el formoterol por separado y de Rilast Turbuhaler, son comparables, aunque tras la administración de la combinación fija, el AUC de la budesónida es ligeramente mayor, su tasa de absorción más rápida y su C_{max} más alta que la de los monocomponentes; en el caso del formoterol, la C_{max} fue similar. La budesónida inhalada se absorbe rápidamente y la C_{max} se alcanza a los 30 minutos de la inhalación. En estudios clínicos se ha observado que después de la inhalación a través del Turbuhaler, 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.

El formoterol inhalado se absorbe rápidamente y la C_{max} se alcanza a los 10 minutos de la inhalación. En estudios clínicos se ha observado que después de la inhalación a través del Turbuhaler 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 metabolismo

La unión a proteínas plasmáticas del formoterol es aproximadamente del 50%, y su volumen de distribución de 4 l/kg; la unión a proteínas plasmáticas de la budesónida es del 90%, y el volumen de distribución de aproximadamente 3 l/kg. El formoterol se inactiva a través de reacciones de conjugación (se forman los metabolitos activos O-desmetilado y desformilado, pero se presentan principalmente como conjugados inactivos). La budesónida sufre una extensa biotransformación de primer paso en el hígado (aproximadamente el 90%), obteniéndose metabolitos de baja actividad glucocorticoide. La actividad glucocorticoide de los metabolitos principales, 6-β-hidroxi-budesónida y 16-α-hidroxi-prednisolona, es inferior a un 1% de la presentada por budesónida. No existen indicios de interacciones metabólicas ni de reacciones de desplazamiento entre el formoterol y la budesónida.

Eliminación

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

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

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

Datos preclínicos sobre seguridad

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

En estudios de reproducción en animales, los corticoides como la budesónida, inducen malformaciones, como paladar hendido o malformaciones esqueléticas, aunque estos resultados experimentales en animales no parecen ser relevantes para el hombre a las dosis habitualmente recomendadas. Los estudios con formoterol han demostrado una reducción de la fertilidad en ratas macho tras la administración sistémica de altas dosis de formoterol, así como pérdidas de implantación del óvulo, menor supervivencia post-natal temprana y menor peso al nacimiento con dosis de formoterol considerablemente más altas de las habitualmente utilizadas en la clínica. Sin embargo, estos resultados experimentales en animales no parecen ser relevantes para el hombre.

DATOS FARMACÉUTICOS

Lista de excipientes

Lactosa monohidrato (que contiene proteínas de la leche).

Incompatibilidades

No procede.

Periodo de validez

2 años.

Precauciones especiales de conservación

No conservar a temperatura superior a 30°C. Mantener el envase perfectamente cerrado.

Naturaleza y contenido del recipiente

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). Cada inhalador contiene 60 ó 120 dosis. En cada envase se incluyen 1, 2, 3, 10 ó 18 inhaladores. No se comercializan todos estos tamaños de envase.

Instrucciones de uso y manipulación

No requiere manipulación especial.

REGIMEN DE PRESCRIPCION Y DISPENSACION

Con receta médica.

CONDICIONES DE PRESTACION DEL SISTEMA NACIONAL DE SALUD

Aportación reducida (cíbero).

PRESENTACION Y PRECIOS

Rilast Turbuhaler 160/4,5 microgramos polvo para inhalación: Envase con 120 dosis. PVP: 67,77 €; PVPiva:70,48 €.

Rilast forte Turbuhaler 320/9 microgramos polvo para inhalación: Envase con 60 dosis. PVP: 67,77 €; PVPiva:70,48 €.

TITULAR DE LA AUTORIZACION DE COMERCIALIZACION

Laboratorio Epsilon, S.A.
C/ Serrano Galvache, 56
Edificio Roble - 28033 Madrid

NUMERO(S) DE LA AUTORIZACION DE COMERCIALIZACION

Rilast Turbuhaler 160/4,5 microgramos polvo para inhalación: N° Registro: 64.353

Rilast forte Turbuhaler 320/9 microgramos polvo para inhalación: N° Registro: 65.045

FECHA DE LA PRIMERA AUTORIZACION/RENOVACION DE LA AUTORIZACION

Rilast Turbuhaler 160/4,5 microgramos polvo para inhalación: Noviembre 2001

Rilast forte Turbuhaler 320/9 microgramos polvo para inhalación: Octubre 2002

FECHA DE LA REVISION DEL TEXTO

Marzo 2004

Rilast y Turbuhaler son Marcas Registradas

FA Completa 160 y 320/ FT Mar 04 Post-approval+Dosis altas/SmPC 24 Nov 2003