

REZUMATUL CARACTERISTICILOR PRODUSULUI

1. DENUMIREA COMERCIALĂ A MEDICAMENTULUI

Beclometazonă/Formoterol Genetic 100 micrograme/6 micrograme pe doză, soluție de inhalat presurizată

2. COMPOZIȚIA CALITATIVĂ ȘI CANTITATIVĂ

Fiecare doză contorizată (eliberată din inhalator) conține:

100 de micrograme de dipropionat de beclometazonă și 6 micrograme de fumarat de formoterol dihidrat, echivalent cu o doză administrată (eliberată din piesa bucală) de 84,6 micrograme de dipropionat de beclometazonă și 5,0 micrograme de fumarat de formoterol dihidrat.

Excipient cu efect cunoscut:

Acest medicament conține 7 mg de alcool (etanol, anhidru) per doză contorizată (eliberată din inhalator).

Pentru lista tuturor excipienților, vezi punctul 6.1.

3. FORMA FARMACEUTICĂ

Soluție de inhalat presurizată

Flaconul conține o soluție incoloră până la gălbuie.

4. DATE CLINICE

4.1. Indicații terapeutice

Beclometazonă/Formoterol Genetic este recomandat pentru adulți.

Astm bronșic

Beclometazonă/Formoterol Genetic este indicat în tratamentul de fond al astmului bronșic atunci când utilizarea unei combinații (glucocorticoid inhalator și agonist beta-2 adrenergic cu durată lungă de acțiune) este adecvată:

- pacienții care nu sunt controlați adecvat cu corticosteroizi inhalatori și beta₂-agonist cu acțiune de scurtă durată administrat „la nevoie” sau
- pacienți care au răspuns deja corespunzător atât la tratamentul cu glucocorticoid inhalator cât și la tratamentul cu agonist beta-2 adrenergic cu durată lungă de acțiune.

BPOC

Tratamentul simptomatic al pacienților cu BPOC severă (VEMS < 50 % din valoarea normală prezisă) și antecedente de exacerbări repetate, care prezintă simptome semnificative în pofida tratamentului regulat cu bronhodilatatoare cu acțiune de lungă durată.

4.2. Doze și mod de administrare

Doze

ASTM BRONȘIC

Beclometazonă Formoterol Genetic nu este destinat ca tratament de primă intenție în astmul bronșic. Dozele componentelor din Beclometazonă/Formoterol Genetic trebuie stabilite individual și trebuie schema terapeutică trebuie adaptată la severitatea bolii. Acest aspect trebuie luat în considerare nu numai atunci când se inițiază tratamentul cu medicamente în combinație, ci și atunci când se ajustează doza. În cazul în care un pacient necesită o altă combinație a dozelor, diferită de cea disponibilă în inhalator, trebuie să i se prescrie doze adecvate de beta 2-agoniști și/sau corticosteroizi, în inhalatoare separate.

Dipropionatul de beclometazonă din Beclometazonă/Formoterol Genetic se caracterizează printr-o distribuție extrafină a particulelor, care determină un efect mai puternic decât formulările de dipropionat de beclometazonă cu distribuție non-extrafină a particulelor (100 micrograme de dipropionat de beclometazonă cu distribuție extrafină din Beclometazonă/Formoterol Genetic sunt echivalente cu 250 de micrograme de dipropionat de beclometazonă într-o formulare cu distribuție non-extrafină). Prin urmare, doza zilnică totală de dipropionat de beclometazonă administrată din Beclometazonă/Formoterol Genetic trebuie să fie mai mică decât doza zilnică totală de dipropionat de beclometazonă administrată dintr-o formulare de dipropionat de beclometazonă cu distribuție non-extrafină.

Acest aspect trebuie luat în considerare atunci când un pacient este transferat de la o formulă de dipropionat de beclometazonă cu distribuție non-extrafină la Beclometazonă/Formoterol Genetic; doza de dipropionat de beclometazonă trebuie să fie mai mică și trebuie să fie ajustată la nevoile individuale ale pacienților.

Există două abordări terapeutice:

A. Terapie de întreținere: Beclometazonă Formoterol Genetic se administrează ca tratament de întreținere regulat, care se poate asocia la nevoie cu un bronhodilatator cu durată scurtă de acțiune, administrat separat.

B. Terapie de întreținere și de ameliorare a simptomelor: Beclometazonă Formoterol Genetic se administrează ca tratament regulat de întreținere și la nevoie, pentru controlul simptomatologiei.

A. Terapie de întreținere

Pacienții trebuie sfătuiți să aibă la dispoziție în permanență bronhodilatatorul cu durată scurtă de acțiune, cu administrare separată, pentru utilizare în situațiile de urgență.

Recomandări privind dozele pentru adulți cu vârsta de 18 ani și peste:

Una sau două inhalări de două ori pe zi.

Doza zilnică maximă este de 4 inhalări.

B. Terapie de întreținere și de ameliorare a simptomelor

Pacienții utilizează doza zilnică de întreținere de Beclometazonă Formoterol Genetic și, în plus, utilizează Beclometazonă Formoterol Genetic la nevoie, ca răspuns la simptomele astmului. Pacienții trebuie sfătuiți să aibă întotdeauna la dispoziție Beclometazonă Formoterol Genetic pentru utilizare în situațiile de urgență.

Terapia de întreținere și de ameliorare a simptomelor cu Beclometazonă Formoterol Genetic trebuie luată în considerare în special la pacienții cu:

- astm bronșic care nu poate fi controlat în mod adecvat și care necesită frecvent medicație de urgență;
- antecedente de exacerbări ale astmului bronșic, care au necesitat intervenție medicală.

Este necesară monitorizarea atentă a reacțiilor adverse dependente de doză la pacienții care își administrează la nevoie, în mod frecvent, un număr mare de doze de Beclometazonă Formoterol Genetic.

Recomandări privind dozele pentru adulți cu vârsta de 18 ani și peste:

Doza de întreținere recomandată este de o inhalare de două ori pe zi (o inhalare dimineața și o inhalare seara).

Pacienții trebuie să își administreze o doză suplimentară, după cum este necesar, pentru ameliorarea simptomelor. Dacă simptomele persistă, după câteva minute trebuie administrată o doză suplimentară.

Doza zilnică maximă este de 8 inhalări.

Pacienții care necesită utilizarea zilnică frecventă a inhalatorului pentru situații de urgență sunt sfătuiți să se adreseze neapărat medicului. Ei trebuie reevaluați și terapia lor de întreținere trebuie reconsiderată.

Recomandări privind dozele pentru copiii și adolescenții cu vârsta sub 18 ani:

Nu au fost stabilite siguranța și eficacitatea tratamentului cu Beclometazonă Formoterol Genetic la copii și adolescenți cu vârsta sub 18 ani. Datele disponibile despre Beclometazonă Formoterol Genetic la copii cu vârsta cuprinsă între 5 și 11 ani și la adolescenți cu vârsta cuprinsă între 12 și 17 ani sunt descrise la pct. 4.8, 5.1 și 5.2, dar nu se poate face nicio recomandare privind dozele.

Pacienții trebuie reevaluați periodic de medic, astfel încât doza de Beclometazonă/Formoterol Genetic să fie optimă și să fie modificată numai la recomandarea medicului. Doza trebuie stabilită treptat, la cea mai mică doză care asigură menținerea controlului efectiv al simptomelor. Atunci când controlul simptomelor este menținut cu ajutorul celei mai mici doze recomandate, următorul pas poate include un test cu utilizarea doar a unui corticosteroid cu administrare inhalatorie.

Pacienții trebuie sfătuiți să utilizeze Beclometazonă/Formoterol Genetic zilnic, chiar și atunci când sunt asimptomatici.

BPOC

Recomandări privind dozele pentru adulți cu vârsta de 18 ani și peste:

Două inhalări de două ori pe zi.

Grupe speciale de pacienți:

Nu este necesară ajustarea dozei la pacienții vârstnici. Nu există date disponibile pentru utilizarea de Beclometazonă/Formoterol Genetic la pacienții cu insuficiență hepatică sau renală (vezi pct. 5.2).

Mod de administrare

Pentru administrare inhalatorie.

Pentru a asigura administrarea corespunzătoare a medicamentului, pacientului trebuie să i se arate cum să utilizeze corect inhalatorul de către un medic sau de un profesionist în domeniul sănătății. Utilizarea corectă a inhalatorului presurizat cu doze contorizate este esențială pentru succesul tratamentului. Pacientul trebuie sfătuit să citească cu atenție prospectul cu informații pentru pacient și să urmeze instrucțiunile de utilizare prezentate în prospect.

Inhalatorul Beclometazonă Formoterol Genetic este prevăzut cu un contor de doze pentru recipientul cu 120 de doze contorizate și cu un indicator de doze pentru recipientul cu 180 de doze contorizate, ambele situate pe partea din spate a dispozitivului de acționare, indicând câte doze au mai rămas. Pentru

recipientul cu 120 de doze, de fiecare dată când pacientul apasă recipientul, se eliberează o doză de medicament, iar contorul începe număratoarea inversă. Pentru recipientul cu 180 de doze, de fiecare dată când pacientul apasă recipientul, indicatorul se rotește puțin și numărul de doze rămase este afișat în tranșe a câte 20. Pacienții trebuie sfătuiți să nu scape pe jos inhalatorul, deoarece acest lucru poate declanșa număratoarea inversă.

Testarea inhalatorului

Înainte de prima utilizare a inhalatorului sau dacă acesta nu a fost utilizat timp de 14 zile sau mai mult, pacientul trebuie să elibereze în aer o doză, pentru a se asigura că inhalatorul funcționează corect.

După prima testare a inhalatorului, contorul ar trebui să indice 120 sau 180 de doze.

Ori de câte ori este posibil, pacienții trebuie să stea în picioare sau să se așeze în poziție verticală atunci când inhalează medicamentul.

Utilizarea inhalatorului

Dacă inhalatorul a fost expus la temperaturi scăzute severe, pacienții trebuie să îl încălzească între palme timp de câteva minute înainte de a-l utiliza. Nu ar trebui să îl încălzească niciodată prin mijloace artificiale.

1. Pacienții trebuie să îndepărteze capacul de protecție de pe piesa bucală și să verifice dacă aceasta este curată și lipsită de praf și murdărie sau de alte particule străine.
2. Pacienții trebuie să expire cât mai lent și mai profund posibil.
3. Pacienții trebuie să țină recipientul în poziție verticală, cu corpul în sus, și să își plaseze buzele în jurul piesei bucale, fără a mușca din aceasta.
4. În același timp, pacienții trebuie să respire încet și profund pe gură. După începerea inspirului, pacientul trebuie să se apese partea superioară a inhalatorului pentru eliberarea dozei.
5. Pacienții trebuie să își țină respirația cât mai mult timp posibil și, în final, trebuie să scoată inhalatorul din gură și să expire lent. Pacienții nu trebuie să expire în inhalator.

Pentru a inhala un al doilea puf, pacienții trebuie să țină inhalatorul în poziție verticală timp de aproximativ jumătate de minut, înainte de a repeta etapele de la 2 la 5.

IMPORTANT: pacienții nu trebuie să parcurgă prea repede etapele de la 2 la 5.

După utilizare, pacienții trebuie să închidă inhalatorul folosind capacul de protecție și să verifice contorul sau indicatorul de doze.

Pacienții trebuie sfătuiți să achiziționeze un inhalator nou atunci când contorul sau indicatorul de doză afișează numărul 20. Aceștia trebuie să înceteze să utilizeze inhalatorul atunci când contorul indică 0, deoarece este posibil ca soluția rămasă în dispozitiv să nu fie suficientă pentru a elibera o doză completă, și trebuie să înceapă să utilizeze un inhalator nou.

În cazul în care s-a eliberat în aer o parte din soluția presurizată prin partea superioară a 4 inhalatorului sau prin colțurile gurii, administrarea trebuie reluată de la etapa 2.

În cazul pacienților cu dificultăți de folosire a mâinii, este mai ușor de ținut inhalatorul cu ambele mâini. Astfel, partea superioară a inhalatorului va fi ținută cu ambele arătătoare și partea inferioară cu degetele mari.

Pacienții trebuie să își clătească gura sau să facă gargară cu apă sau să se spele pe dinți după inhalare (vezi pct. 4.4).

Recipientul conține lichid sub presiune. Pacienții trebuie sfătuiți să nu expună recipientul la temperaturi mai mari de 50 °C și să nu îl perforeze.

Curățare

Pacienții trebuie sfătuiți să citească cu atenție broșura cu informații pentru pacient pentru instrucțiunile de curățare. Pentru curățarea regulată a inhalatorului, pacienții trebuie să îndepărteze capacul de pe piesa bucală și să ștergă exteriorul și interiorul piesei bucale cu o lavetă uscată. **Aceștia nu trebuie să îndepărteze recipientul de la dispozitivul de acționare și nu trebuie să utilizeze apă sau alte lichide pentru a curăța piesa bucală.**

Pacienții cărora le este dificil să sincronizeze acționarea inhalatorului cu inspirul pot utiliza dispozitivul de distanțare AeroChamber Plus®. Aceștia trebuie instruiți de medicul lor sau de un farmacist sau de o asistentă medicală în ceea ce privește utilizarea corectă și îngrijirea inhalatorului și a dispozitivului de distanțare, iar tehnica lor trebuie verificată, pentru a asigura administrarea optimă a acestui medicament prin inhalare, către plămâni. Acest lucru poate fi realizat de pacienții care utilizează AeroChamber Plus® printr-un inspir continuu, lent și profund prin dispozitivul de distanțare, fără niciun decalaj între acționare și inhalare.

4.3. Contraindicații

Hipersensibilitate la substanțele active sau la oricare dintre excipienții enumerați la pct. 6.1.

4.4. Atenționări și precauții speciale pentru utilizare

Beclometazonă/Formoterol Genetic trebuie utilizat cu precauție (ceea ce poate include monitorizarea) la pacienții cu aritmii cardiace, în special cu bloc atrioventricular de gradul trei și tahiaritmie (bătăi accelerate și/sau neregulate ale inimii), stenoză aortică subvalvulară idiopatică, cardiomiopatie hipertrofică obstructivă, boli cardiace severe, în special infarct miocardic acut, cardiopatie ischemică, insuficiență cardiacă congestivă, boli vasculare ocluzive, în special arterioscleroză, hipertensiune arterială și anevrism. Se recomandă prudență și în cazul tratamentului pacienților cu prelungire cunoscută sau suspectată a intervalului QTc, congenitală sau indusă de medicamente (QTc > 0,44 secunde). Formoterolul în sine poate induce o prelungire a intervalului QTc.

Se impune, de asemenea, prudență atunci când Beclometazonă/Formoterol Genetic este utilizat de pacienții cu tireotxicoză, diabet zaharat, feocromocitom și hipokaliemie netratată.

Tratamentul cu beta₂-agonist poate duce la hipokaliemie potențial gravă. Se recomandă precauție sporită în cazul astmului bronșic sever, deoarece acest efect poate fi potențat de hipoxie. Hipokaliemia poate fi intensificată și de tratamentul concomitent cu alte medicamente care pot induce hipokaliemia, cum ar fi derivații xantینici, steroizii și diureticele (vezi pct. 4.5). De asemenea, se recomandă precauție în cazul astmului bronșic instabil, când pot fi utilizate mai multe bronhodilatatoare de „salvare”. Se recomandă monitorizarea concentrației serice de potasiu în astfel de situații.

Administrarea inhalatorie de formoterol poate determina o creștere a glicemiei. Prin urmare, la pacienții cu diabet trebuie monitorizată strict glicemia.

Dacă este planificată anestezie cu anestezice halogenate, trebuie să se evite administrarea de Beclometazonă/Formoterol Genetic cu cel puțin 12 ore înainte de începerea anesteziei, deoarece există riscul apariției aritmiilor cardiace.

Ca în cazul tuturor medicamentelor cu administrare inhalatorie care conțin corticosteroizi, Beclometazonă/Formoterol Genetic trebuie administrat cu prudență la pacienții cu tuberculoză pulmonară activă sau asimptomatică și la cei cu infecții fungice, virale sau de altă etiologie ale căilor respiratorii.

Se recomandă să nu se întrerupă brusc tratamentul cu Beclometazonă/Formoterol Genetic.

Dacă pacienții consideră că tratamentul este inefficient, trebuie solicitată asistență medicală. Utilizarea

frecventă a bronhodilatatoarelor de urgență indică o agravare a afecțiunii preexistente și justifică o reevaluare a terapiei astmului bronșic. Deteriorarea bruscă și progresivă a controlului astmului bronșic sau a BPOC poate pune viața în pericol, iar pacientul trebuie supus unei evaluări medicale urgente. Trebuie avută în vedere necesitatea suplimentării tratamentului cu corticosteroizi, pe cale inhalatorie sau orală sau inițierea tratamentului antibiotic în cazul în care se suspicionează o infecție.

Pacienții nu trebuie să înceapă tratamentul cu Beclometazonă/Formoterol Genetic în timpul unei accentuări a bolii sau în cazul deteriorării controlului sau agravării acute a astmului bronșic. În timpul tratamentului cu Beclometazonă/Formoterol Genetic pot apărea reacții adverse grave legate de astm și exacerbări. Pacienții trebuie rugați să continue tratamentul, dar să solicite sfatul medicului dacă simptomele astmului bronșic rămân incontrolabile sau se agravează după inițierea tratamentului cu Beclometazonă/Formoterol Genetic.

Similar altor medicamente administrate pe cale inhalatorie, imediat după administrare poate să apară bronhospasm paradoxal cu accentuarea wheezingului și accelerarea respirației. Aceste simptome trebuie tratate imediat cu un bronhodilatator cu acțiune de scurtă durată. Administrarea Beclometazonă/Formoterol Genetic trebuie întreruptă imediat, pacientul trebuie evaluat de medic și dacă este necesar se instituie un tratament alternativ.

Beclometazonă/Formoterol Genetic nu trebuie utilizat ca tratament de primă intenție pentru astm bronșic.

Pentru tratamentul crizelor de astm bronșic, pacienții trebuie sfătuiți să aibă la dispoziție în permanență bronhodilatatorul cu acțiune de scurtă durată, fie Beclometazonă Formoterol Genetic (pentru pacienții care utilizează Beclometazonă Formoterol Genetic ca terapie de întreținere și ameliorare a simptomelor), fie un bronhodilatator cu acțiune de scurtă durată separat (pentru pacienții care utilizează Beclometazonă Formoterol Genetic numai ca terapie de întreținere).

Pacienții trebuie sfătuiți să utilizeze Beclometazonă/Formoterol Genetic în fiecare zi, conform rețetei, chiar și atunci când sunt asimptomatici. Terapia de ameliorare cu Beclometazonă/Formoterol Genetic trebuie inițiată ca răspuns la simptomatologia astmului bronșic, dar nu în scopul utilizării profilactice, de exemplu înainte de un efort fizic. Pentru o astfel de utilizare, trebuie luat în considerare un bronhodilatator cu acțiune de scurtă durată separat.

Odată ce simptomele astmului sunt controlate, se poate lua în considerare reducerea treptată a dozei de Beclometazonă/Formoterol Genetic. Este importantă reevaluarea regulată a pacienților, pe măsură ce se reduc dozele. Trebuie utilizată cea mai mică doză eficientă de Beclometazonă Formoterol Genetic (vezi și pct. 4.2).

Efectele sistemice pot apărea cu orice corticosteroid cu utilizare inhalatorie, în special la doze mari, prescrise pentru perioade lungi de timp. Aceste efecte sunt mult mai puțin probabil să apară în cazul corticosteroizilor cu utilizare inhalatorie, comparativ cu corticosteroizii cu administrare pe cale orală. Printre efectele sistemice posibile se numără: sindrom Cushing, manifestări de tip Cushing, supresie suprarenală, scădere a densității minerale osoase, retard de creștere la copii și adolescenți, cataractă și glaucom și, mai rar, o serie de efecte psihice sau comportamentale, inclusiv hiperactivitate psihomotorie, tulburări de somn, anxietate, depresie sau agresivitate (în special la copii).

Prin urmare, este important ca pacientul să fie reevaluat în mod regulat și doza de corticosteroid cu utilizare inhalatorie să fie redusă la cea mai mică doză la care se menține controlul eficient al astmului bronșic.

Datele farmacocinetice privind dozele unice (vezi pct. 5.2) au demonstrat că utilizarea de dipropionat de beclometazonă/formoterol prin dispozitivul de distanțare Aerochamber Plus®, comparativ cu utilizarea dispozitivului de acționare standard nu crește expunerea sistemică totală la formoterol și reduce expunerea sistemică la beclometazonă-17-monopropionat, în timp ce se înregistrează o creștere pentru cantitatea de dipropionat de beclometazonă nemodificată care ajunge în circulația sistemică de la nivel pulmonar; cu toate acestea, deoarece expunerea sistemică totală la dipropionatul de beclometazonă

plus produsul său activ de metabolizare nu se modifică, nu există un risc crescut de efecte sistemice atunci când se utilizează dipropionat de beclometazonă/formoterol prin dispozitivul de distanțare menționat.

Tratamentul prelungit al pacienților, cu doze mari de corticosteroizi cu administrare inhalatorie poate determina supresie suprarenală și criză suprarenală acută. Copiii cu vârsta sub 16 ani care utilizează/inhalează doze mai mari decât cele recomandate de dipropionat de beclometazonă pot fi expuși unui risc deosebit. Situațiile care ar putea declanșa o criză suprarenală acută includ traume, intervenții chirurgicale, infecții sau orice reducere rapidă a dozei. Simptomele prezente sunt de obicei vagi și pot include anorexie, durere abdominală, scădere în greutate, oboseală, cefalee, greață, vărsături, hipotensiune arterială, scădere a nivelului de conștiință, hipoglicemie și crize convulsive. Suplimentarea tratamentului cu corticosteroid sistemic trebuie luată în considerare în perioadele de stres sau în caz de intervenții chirurgicale electiv.

Se recomandă precauție atunci când pacienții sunt trecuți la terapia cu Beclometazonă/Formoterol Genetic, în special dacă există vreun motiv de îngrijorare că funcția suprarenală este afectată de terapia anterioară cu steroizi sistemici.

Pacienții care trec de la corticosteroizi administrați pe cale orală la corticosteroizi administrați pe cale inhalatorie pot prezenta risc de diminuare a rezervei suprarenale, pentru o perioadă considerabilă de timp. Pacienții care au necesitat în trecut tratament de urgență cu doze mari de corticosteroizi sau care au utilizat tratament prelungit cu doze mari de corticosteroizi cu administrare inhalatorie pot fi, de asemenea, expuși riscului. Această posibilitate de afectare reziduală trebuie luată în considerare întotdeauna în situații de urgență și de intervenții electiv care pot produce stres și trebuie avut în vedere tratamentul adecvat cu corticosteroizi. Gradul de insuficiență suprarenală poate necesita consiliere de specialitate înainte de procedurile electiv.

Pneumonie la pacienții cu BPOC

O creștere a incidenței pneumoniei, inclusiv a pneumoniei care necesită spitalizare, a fost observată la pacienții cu BPOC cărora li s-au administrat corticosteroizi cu utilizare inhalatorie. Există unele dovezi ale unui risc crescut de pneumonie odată cu creșterea dozei de steroizi, dar acest lucru nu a fost demonstrat în mod concludent în cadrul tuturor studiilor. Nu există dovezi clinice concludente privind diferențele din interiorul clasei în ceea ce privește amplitudinea riscului de pneumonie în rândul medicamentelor care conțin corticosteroizi cu utilizare inhalatorie. Medicii trebuie să fie atenți la posibila apariție a pneumoniei la pacienții cu BPOC, deoarece caracteristicile clinice ale acestor infecții se suprapun cu simptomele acutizării BPOC. Factorii de risc pentru pneumonie la pacienții cu BPOC includ fumatul curent, vârsta înaintată, indicele de masă corporală (IMC) scăzut și forme severe de BPOC.

Beclometazonă Formoterol Genetic conține 7 mg de alcool (etanol) per fiecare doză contorizată, ceea ce este echivalent cu 0,20 mg/kg per doză rezultată din două acționări. Cantitatea prezentă în două acționări din acest medicament este echivalentă cu mai puțin de 1 ml de vin sau bere.

Cantitatea mică de alcool din acest medicament nu va avea niciun efect vizibil.

Pacienții trebuie sfătuiți să își clătească gura cu apă, să facă gargară sau să se spele pe dinți după inhalarea dozei prescrise, pentru a reduce la minim riscul de infecție orofaringiană cu Candida.

Tulburări de vedere

Tulburările de vedere pot fi raportate la utilizarea sistemică și topică a corticosteroizilor. Dacă pacientul prezintă simptome cum ar fi vedere încețoșată sau alte tulburări de vedere, va fi luat în considerare pentru trimiterea la un oftalmolog, pentru evaluarea cauzelor posibile, care pot include cataractă, glaucom sau boli rare, cum ar fi corioretinopatia seroasă centrală (CSCR), care au fost raportate după administrarea de corticosteroizi sistemici și topici.

4.5. Interacțiuni cu alte medicamente și alte forme de interacțiune

Interacțiuni farmacocinetice

Dipropionatul de beclometazonă este metabolizat foarte rapid prin intermediul esterazelor.

Beclometazona este mai puțin dependentă de metabolizarea prin intermediul CYP3A decât alți corticosteroizi și, în general, interacțiunile sunt puțin probabile; cu toate acestea, nu poate fi exclusă posibilitatea apariției unor efecte sistemice în cazul utilizării concomitente a inhibitorilor puternici ai CYP3A (de exemplu, ritonavir, cobicistat) și, prin urmare, se recomandă prudență și monitorizare adecvată în cazul utilizării concomitente a acestor substanțe.

Interacțiuni farmacodinamice

Beta-blocantele (inclusiv picăturile oftalmice) trebuie evitate în cazul pacienților astmatici. Dacă există motive imperioase pentru administrarea beta-blocanților, efectul formoterolului va fi redus sau abolit. Pe de altă parte, utilizarea concomitentă a altor medicamente beta-adrenergice poate avea efecte potențial aditive, prin urmare este necesară prudența atunci când, concomitent cu formoterol, sunt prescrise teofilina sau alte medicamente beta-adrenergice.

Tratamentul concomitent cu chinidină, disopiramidă, procainamidă, fenotiazine, antihistaminice, inhibitori de monoaminooxidază și antidepressive triciclice poate prelungi intervalul QTc și poate crește riscul de aritmii ventriculare.

În plus, L-dopa, L-tiroxina, oxitocina și alcoolul pot afecta toleranța cardiacă la beta₂-simpatomimetice.

Tratamentul concomitent cu inhibitori ai monoaminooxidazei, inclusiv cu substanțe cu proprietăți similare, cum ar fi furazolidon și procarbazină, poate precipita reacțiile hipertensive.

Există un risc crescut de aritmii la pacienții care necesită concomitent anestezie cu hidrocarburi halogenate.

Tratamentul concomitent cu derivați xantini, steroizi sau diuretice potențează un posibil efect de reducere a potasemiei al beta₂-agoniștilor (vezi pct. 4.4.). Hipokaliemia poate crește predispoziția către aritmii la pacienții tratați cu glicozide digitale.

Beclometazonă Formoterol Genetic conține o cantitate mică de etanol. Există un potențial teoretic de interacțiune la pacienții deosebit de sensibili, cărora li se administrează disulfiram sau metronidazol.

4.6. Fertilitatea, sarcina și alăptarea

Nu există date sau dovezi privind siguranța propulsorului Norfluran (HFA-134a) în timpul sarcinii sau alăptării la om. În orice caz, studiile privind efectul Norfluran (HFA-134a) asupra funcției de reproducere și dezvoltării embriofetale la animale nu au evidențiat efecte adverse relevante clinic.

Sarcina

Nu există date clinice relevante privind utilizarea de Beclometazonă/Formoterol Genetic la femeile gravide.

Studiile la animale în care s-a utilizat combinația de dipropionat de beclometazonă și formoterol au prezentat dovezi de toxicitate asupra funcției de reproducere după o expunere sistemică crescută (vezi 5.3 Date preclinice de siguranță). Din cauza acțiunilor tocolitice ale agenților beta₂-simpatomimetici, trebuie acordată o atenție deosebită în perioada premergătoare nașterii. Nu se recomandă utilizarea de formoterol în timpul sarcinii și, în mod special, la sfârșitul sarcinii sau în cursul travaliului, cu excepția cazului în care nu există nicio altă alternativă cunoscută (mai sigură).

Beclometazonă/Formoterol Genetic trebuie utilizat în timpul sarcinii numai dacă beneficiile scontate depășesc riscurile potențiale.

Alăptarea

Nu există date clinice relevante privind utilizarea de Beclometazonă/Formoterol Genetic în perioada de alăptare, la om.

Deși nu sunt disponibile date din studiile efectuate la animale, se poate presupune în mod rezonabil că dipropionatul de beclometazonă este secretat în lapte, asemenea altor corticosteroizi.

Deși nu se știe dacă formoterolul trece în laptele matern uman, acesta a fost detectat în lapte la animale.

Administrarea de Beclometazonă/Formoterol Genetic femeilor care alăptează trebuie luată în considerare numai dacă beneficiile scontate depășesc riscurile potențiale.

Trebuie luată o decizie privind întreruperea alăptării sau întreruperea/oprirea tratamentului cu Beclometazonă/Formoterol Genetic, luând în considerare beneficiile alăptării pentru copil și beneficiile tratamentului pentru femeie.

Fertilitatea

Nu există date la om. În studiile efectuate la șobolani, prezența dipropionatului de beclometazonă în doze mari în combinație a fost asociată cu reducerea fertilității femelelor și cu embriotoxicitate (vezi pct. 5.3).

4.7. Efecte asupra capacității de a conduce vehicule și de a folosi utilaje

Beclometazonă/Formoterol Genetic nu influențează capacitatea de a conduce vehicule și de a folosi utilaje, sau influența sa este neglijabilă.

4.8. Reacții adverse

Întrucât Beclometazonă/Formoterol Genetic conține dipropionat de beclometazonă și fumarat de formoterol dihidrat, tipul și severitatea reacțiilor adverse asociate fiecărei componente pot fi anticipate. Nu există nicio incidență a reacțiilor adverse suplimentare după administrarea concomitentă a celor două componente. Reacțiile adverse asociate cu dipropionatul de beclometazonă și formoterolul administrate sub formă de combinație fixă (Beclometazonă/Formoterol Genetic) și ca medicamente administrate individual sunt prezentate mai jos, clasificate pe aparate, sisteme și organe. Frecvențele sunt definite ca: foarte frecvente ($\geq 1/10$), frecvente ($\geq 1/100$ și $< 1/10$), mai puțin frecvente ($\geq 1/1000$ și $< 1/100$), rare ($\geq 1/10000$ și $< 1/1000$) și foarte rare ($\leq 1/10000$), cu frecvență necunoscută (care nu poate fi estimată din datele disponibile).

Reacțiile adverse frecvente și mai puțin frecvente au provenit din studiile clinice efectuate la pacienții astmatici și cu BPOC.

Clasificarea pe aparate, sisteme și organe	Reacții adverse	Frecvență
Infecții și infestări	Faringită, candidoză orală, pneumonie*	Frecvente

	Gripă, infecție fungică orală, candidoză orofaringiană, candidoză esofagiană, candidoză vulvovaginală, gastroenterită, sinuzită, rinită	Mai puțin frecvente
Tulburări hematologice și limfatice	Granulocitopenie	Mai puțin frecvente
	Trombocitopenie	Foarte rare
Tulburări ale sistemului imunitar	Dermatită alergică	Mai puțin frecvente
	Reacții de hipersensibilitate, inclusiv eritem, edem al buzelor, feței, ochilor și faringelui	Foarte rare
Tulburări endocrine	Supresie suprarenală	Foarte rare
Tulburări metabolice și de nutriție	Hipokaliemie, hiperglicemie	Mai puțin frecvente
Tulburări psihice	Agitație	Mai puțin frecvente
	Hiperactivitate psihomotorie, tulburări de somn, anxietate, depresie, agresivitate, modificări comportamentale (predominant la copii)	Cu frecvență necunoscută
Tulburări ale sistemului nervos	Cefalee	Frecvente
	Tremor, amețală	Mai puțin frecvente
Tulburări oculare	Glaucom, cataractă	Foarte rare
	Vedere încețoșată (vezi și pct. 4.4)	Cu frecvență necunoscută
Tulburări acustice și vestibulare	Otosalpingită	Mai puțin frecvente
Tulburări cardiace	Palpitații, interval QT corectat prelungit pe electrocardiogramă, modificări pe electrocardiogramă, tahicardie, tahiaritmie, fibrilație atrială*	Mai puțin frecvente
	Extrasistole ventriculare, angină pectorală	Rare
Tulburări vasculare	Hiperemie, eritem facial tranzitoriu	Mai puțin frecvente
Tulburări respiratorii, toracice și mediastinale	Disfonie	Frecvente
	Tuse, tuse productivă, iritație a gâtului, criză astmatică	Mai puțin frecvente
	Bronhospasm paroxistic	Rare
	Dispnee, agravare a astmului	Foarte rare
Tulburări gastro-intestinale	Diaree, xerostomie, dispepsie, disfagie, senzație de arsură a buzelor, greață, disgeuzie	Mai puțin frecvente
Afecțiuni cutanate și ale țesutului subcutanat	Prurit, erupție cutanată tranzitorie, hiperhidroză, urticarie	Mai puțin frecvente
	Angioedem	Rare
Tulburări musculoscheletice și ale țesutului conjunctiv	Spasme musculare, mialgie	Mai puțin frecvente
	Încetinirea procesului de creștere la copii și adolescenți	Foarte rare
Tulburări renale și ale căilor urinare	Nefrită	Rare
Tulburări generale și afecțiuni la	Edem periferic	Foarte rare

nivelul locului de administrare		
Investigații diagnostice	Creștere a valorii proteinei C reactive, creștere a numărului de trombocite, creștere a concentrației acizilor grași liberi, creștere a insulinemiei, creștere a concentrației de corpi cetonici în sânge, scădere a cortizolemiei*	Mai puțin frecvente
	Creștere a tensiunii arteriale, scădere a tensiunii arteriale	Rare
	Scădere a densității osoase	Foarte rare

*Un caz ușor de pneumonie a fost raportat la un pacient tratat cu dipropionat de beclometazonă/formoterol 100/6 într-un studiu clinic pivot la pacienții cu BPOC. Alte reacții adverse observate în cadrul studiilor clinice privind BPOC efectuate cu dipropionat de beclometazonă/formoterol 100/6 au fost: scăderea cortizolemiei și fibrilația atrială.

Ca și în cazul altor terapii inhalatorii, poate surveni bronhospasmul paradoxal (vezi 4.4 „Atenționări și precauții speciale pentru utilizare”).

Printre reacțiile adverse observate, cele asociate în mod tipic cu formoterolul sunt: hipokaliemia, cefaleea, tremorul, palpitațiile, tusea, spasmele musculare și prelungirea intervalului QTc.

Reacțiile adverse asociate în mod obișnuit cu administrarea de dipropionat de beclometazonă sunt: infecții fungice orale, candidoză orală, disfonie, iritație a gâtului.

Disfonia și candidoza pot fi ameliorate făcând gargară, sau clătind gura cu apă, sau prin spălarea pe dinți după utilizarea medicamentului. Candidoza simptomatică poate fi tratată cu tratament topic antifungic, în timp ce se continuă tratamentul cu Beclometazonă/Formoterol Genetic.

Pot apărea efecte sistemice ale corticosteroizilor cu administrare inhalatorie (de exemplu dipropionat de beclometazonă), în special atunci când sunt administrați în doze mari, prescrise pentru perioade prelungite, iar acestea pot include supresie suprarenală, scădere a densității minerale osoase, retard de creștere la copii și adolescenți, cataractă și glaucom (vezi și pct. 4.4).

De asemenea, pot apărea reacții de hipersensibilitate, inclusiv erupții cutanate, urticarie, prurit, eritem și edem al ochilor, feței, buzelor și gâtului.

Copii și adolescenți

Într-un studiu cu durata de 12 săptămâni efectuat la pacienți adolescenți cu astm bronșic, profilul de siguranță al unui medicament care conține dipropionat de beclometazonă și formoterol nu a fost diferit de cel al monoterapiei cu dipropionat de beclometazonă.

O formulă experimentală pediatrică care conține dipropionat de beclometazonă și fumarat de formoterol 50/6 micrograme per doză, administrată la copii cu astm bronșic cu vârsta cuprinsă între 5 și 11 ani, pe o perioadă de tratament de 12 săptămâni, a arătat un profil de siguranță similar cu medicamentele autorizate pe punere pe piață care conțin formoterol și beclometazonă dipropionat, ca substanțe separate.

Cu toate acestea, aceeași formulă pediatrică de dipropionat de beclometazonă și fumarat de formoterol 50/6 micrograme administrată la copii cu astm bronșic cu vârsta cuprinsă între 5 și 11 ani pe parcursul a 2 săptămâni nu a demonstrat non-inferioritate față de utilizarea separată de formoterol și beclometazonă dipropionat privind rata de creștere la nivelul gambei.

Raportarea reacțiilor adverse suspectate

Raportarea reacțiilor adverse suspectate după autorizarea medicamentului este importantă. Acest lucru permite monitorizarea continuă a raportului beneficiu/risc al medicamentului. Profesioniștii din domeniul sănătății sunt rugați să raporteze orice reacții adverse suspectate la Agenția Națională a Medicamentului și a Dispozitivelor Medicale din România
Str. Aviator Sănătescu nr. 48, sector 1
București 011478- RO
e-mail: adr@anm.ro.
Website: www.anm.ro

4.9. Supradozaj

Dozele inhalate de dipropionat de beclometazonă/formoterol 100/6, până la douăsprezece acționări cumulative (total dipropionat de beclometazonă 1200 de micrograme, formoterol 72 de micrograme) au fost studiate la pacienții astmatici. Tratamentele cumulative nu au provocat efecte anormale asupra funcțiilor vitale și nu au fost înregistrate evenimente adverse grave sau severe.

Dozele excesive de formoterol pot produce efecte tipice agonștilor β_2 -adrenergici: greață, vărsături, cefalee, tremor, somnolență, palpitații, tahicardie, aritmii ventriculare, prelungire a intervalului QTc, acidoză metabolică, hipokaliemie, hiperglicemie.

În caz de supradozaj cu formoterol, se recomandă tratament de susținere și simptomatic. Cazurile grave trebuie spitalizate. Se poate lua în considerare utilizarea blocantelor β -adrenergice cardioselective, dar numai sub rezerva unei precauții extreme, deoarece utilizarea medicamentelor blocante β -adrenergice poate provoca bronhospasm. Trebuie monitorizat potasiul seric.

Inhalarea acută a unor doze de dipropionat de beclometazonă mai mari decât cele recomandate poate duce la supresia temporară a funcției suprarenale. Acest lucru nu necesită acțiuni de urgență, deoarece funcția suprarenală se recuperează în câteva zile, așa cum o demonstrează determinările cortizolemiei. În cazul acestor pacienți, tratamentul trebuie continuat cu o doză suficientă pentru controlul astmului bronșic.

Supradozaj cronic cu dipropionat de beclometazonă cu administrare inhalatorie: risc de supresie suprarenală (vezi pct. 4.4.). Poate fi necesară monitorizarea rezervei suprarenale. Tratamentul trebuie continuat cu o doză suficientă pentru controlul astmului bronșic.

5. PROPRIETĂȚI FARMACOLOGICE

5.1. Proprietăți farmacodinamice

Grupa farmacoterapeutică: adrenergice și alte medicamente pentru tratamentul bolilor obstructive ale căilor respiratorii cu administrare inhalatorie, codul ATC: R03AK08.

Mecanisme de acțiune și efecte farmacodinamice

Beclometazonă/Formoterol Genetic conține dipropionat de beclometazonă și formoterol. Aceste două substanțe active au moduri de acțiune diferite. Similar cu alte combinații de corticosteroizi inhalatori și β_2 -agonști, se observă efecte aditive în ceea ce privește reducerea episoadelor de exacerbare ale astmului bronșic.

Dipropionat de beclometazonă

Dipropionat de beclometazonă Dipropionatul de beclometazonă administrat pe cale inhalatorie în dozele recomandate are acțiune glucocorticoidă antiinflamatorie la nivel pulmonar, determinând reducerea simptomelor și exacerbării astmului bronșic cu un număr mai mic de reacții adverse comparativ cu administrarea sistemică de corticosteroizi.

Formoterol

Formoterolul este un agonist beta-adrenergic selectiv care determină relaxarea musculaturii netede bronșice la pacienții cu obstrucție reversibilă a căilor respiratorii. Efectul bronhodilatator se instalează rapid, în decurs de 1-3 minute de la inhalare și are o durată de acțiune de 12 ore după o doză unică.

ASTM BRONȘIC

Eficacitatea clinică a dipropionat de beclometazonă/formoterol în tratamentul de întreținere

În studiile clinice efectuate la adulți, asocierea formoterolului la dipropionatul de beclometazonă a ameliorat simptomele astmului bronșic și funcția pulmonară și a redus numărul exacerbărilor. Într-un studiu clinic cu durata de 24 de săptămâni, efectul beclometazonă și formoterol 100/6 HFA asupra funcției pulmonare a fost cel puțin egal cu efectul asocierii de dipropionat de beclometazonă și formoterol administrate individual și a depășit efectul dipropionatului de beclometazonă în monoterapie.

Eficacitatea clinică a dipropionat de beclometazonă/ formoterol în tratamentul de întreținere și ameliorare a simptomelor

Într-un studiu cu grupuri paralele, cu durata de 48 de săptămâni, la care au participat 1701 pacienți cu astm, eficacitatea dipropionatului de beclometazonă/formoterol administrat ca terapie de întreținere (1 inhalare BID) și caa terapie de ameliorare a simptomelor (până la un total de 8 inhalări pe zi) a fost comparată cu cea a dipropionatului de beclometazonă/formoterol administrat ca terapie de întreținere (1 inhalare BID) plus salbutamol la nevoie, la pacienții adulți cu astm moderat până la sever necontrolat. Rezultatele au demonstrat că dipropionatul de beclometazonă/formoterolul utilizat ca terapie de întreținere și de ameliorare a simptomelor a prelungit semnificativ timpul până la prima acutizare severă (*), comparativ cu combinația fixă de dipropionat de beclometazonă și formoterol utilizată ca terapie de întreținere plus salbutamol la nevoie ($p < 0,001$ atât pentru populația ITT, cât și pentru populația PP). Rata exacerbărilor severe de astm per pacient/an a fost semnificativ redusă în grupul cu terapie de întreținere și ameliorare a simptomelor, comparativ cu grupul căruia i s-a administrat salbutamol: 0,1476 versus 0,2239 (reducere semnificativă statistic: $p < 0,001$). Pacienții din grupul cu terapie de întreținere și ameliorare a simptomelor cărora li s-a administrat dipropionat de beclometazonă/ formoterol au înregistrat o îmbunătățire semnificativă din punct de vedere clinic a controlului astmului. Media inhalărilor zilnice ca terapie de ameliorare și proporția pacienților care au utilizat terapia de ameliorare a scăzut similar în ambele grupuri.

Notă*: exacerbările severe au fost definite ca o deteriorare a controlului astmului, care a dus la spitalizare sau tratament la camera de urgență sau care a impus utilizarea steroizilor sistemici pentru mai mult de 3 zile

În cadrul altui studiu clinic, o singură doză din combinația fixă de dipropionat de beclometazonă și formoterol de 100/6 micrograme a furnizat un efect bronhodilatator rapid și o ameliorare promptă a simptomelor de dispnee, similar cu cel produs de utilizarea de salbutamol 200 de micrograme/doză la pacienții astmatici, atunci când s-a utilizat metacolina pentru a induce bronhoconstricție.

Copii și adolescenți

Într-un studiu cu durata de 12 săptămâni efectuat la pacienții adolescenți cu astm, dipropionat de beclometazonă/formoterol 100/6 micrograme nu a înregistrat eficacitate superioară față de monoterapia cu dipropionat de beclometazonă, nici în ceea ce privește parametrii funcției pulmonare (variabila primară: modificarea față de valoarea inițială a FEV matinal, înainte de administrarea dozei), nici în ceea ce privește variabilele secundare de eficacitate sau rezultatele clinice.

A fost evaluat efectul bronhodilatator al unei singure doze de dipropionat de beclometazonă/formoterol din formula pediatrică experimentală de dipropionat de beclometazonă și fumarat de formoterol de 50/6 micrograme pe acționare, administrată cu Aerochamber Plus la copii cu astm bronșic cu vârsta cuprinsă între 5 și 11 ani, în comparație cu combinația liberă de dipropionat de beclometazonă și fumarat de formoterol comercializată. Noninferioritatea dipropionatului de beclometazonă/formoterol 50/6 față de combinația liberă a fost demonstrată în ceea ce privește VEMS mediu evaluat pentru 12 ore după administrarea de dimineață, deoarece limita inferioară de încredere a ÎI 95% pentru diferența medie

ajustată a fost de -0,047 l, mai mare decât limita de non-inferioritate planificată în prealabil de - 0,1 l.

Formula pediatrică de dipropionat de beclometazonă/formoterol 50/6 micrograme per acțiune, administrată cu Aerochamber Plus la copii cu astm bronșic cu vârsta cuprinsă între 5 și 11 ani pe o perioadă de tratament de 12 săptămâni nu a demonstrat superioritate față de monoterapia cu dipropionat de beclometazonă și nu a demonstrat non-inferioritate față de combinația liberă de dipropionat de beclometazonă și fumarat de formoterol, în ceea ce privește parametrii funcției pulmonare (variabila primară: modificarea VEMS diminuează înainte de utilizarea dozei).

BPOC

În două studii cu durată de 48 de săptămâni, au fost evaluate efectele asupra funcției pulmonare și a ratei de exacerbare (definită drept tratamente cu steroizi pe cale orală și/sau antibiotice și/sau spitalizări) la pacienții cu BPOC severă (30% <VEMS<50%).

Un studiu pivotal a arătat o îmbunătățire semnificativă a funcției pulmonare (modificarea parametrului primar, VEMS înainte de doză), comparativ cu formoterol după 12 săptămâni de tratament (diferența medie ajustată între combinația fixă și formoterol: 69 ml), precum și la fiecare vizită clinică pe parcursul întregii perioade de tratament (48 de săptămâni). Studiul a demonstrat că numărul mediu de exacerbări per pacient/an (rata de exacerbare - criteriu de evaluare co-principal) s-a redus semnificativ din punct de vedere statistic în cazul combinației fixe, comparativ cu tratamentul cu formoterol (rata medie ajustată 0,80 comparativ cu 1,12 în grupul de tratament cu formoterol, raport ajustat 0,72, $p<0,001$) pe o perioadă de tratament de 48 de săptămâni, la un total de 1199 de pacienți cu BPOC severă. În plus, combinația fixă de dipropionat de beclometazonă și formoterol a prelungit semnificativ din punct de vedere statistic timpul până la prima exacerbare, în comparație cu formoterolul. Superioritatea medicamentului care conține dipropionat de beclometazonă și formoterol față de formoterol a fost, de asemenea, confirmată în ceea ce privește rata de exacerbare în subgrupurile de pacienți tratați concomitent (aproximativ 50% în fiecare grup de tratament) sau nu cu bromură de tiotropium.

Celălalt studiu pivotal, care a fost un studiu cu trei brațe, randomizat, cu grupuri paralele, efectuat la 718 pacienți, a confirmat superioritatea combinației fixe de dipropionat de beclometazonă și formoterol față de tratamentul cu formoterol în ceea ce privește modificarea parametrului VEMS înainte de doză la sfârșitul tratamentului (48 de săptămâni) și a demonstrat non-inferioritatea combinației fixe de dipropionat de beclometazonă și formoterol comparativ cu combinația cu doză fixă de budesonidă/formoterol pentru același parametru.

5.2. Proprietăți farmacocinetice

Expunerea sistemică la substanțele active dipropionat de beclometazonă și formoterol în combinație fixă au fost comparate cu efectul componentelor individuale.

În cadrul unui studiu farmacocinetic efectuat la subiecți sănătoși tratați cu o doză unică din combinația fixă (4 doze contorizate a câte 100/6 micrograme) sau cu o doză unică de dipropionat de beclometazonă CFC (4 doze contorizate a câte 250 de micrograme) și formoterol HFA (4 doze contorizate a câte 6 micrograme), aria sub curba concentrației plasmatice în funcție de timp (ASC) a principalului metabolit activ al dipropionatului de beclometazonă (beclometazonă-17-monopropionat) și concentrația plasmatică maximă a acestuia au fost, respectiv, cu 35% și 19% mai mici în cazul combinației fixe decât în cazul formulei de dipropionat de beclometazonă CFC cu distribuție non-extrafină, în schimb, rata de absorbție a fost mai rapidă (0,5 comparativ cu 2 ore) pentru combinația fixă, comparativ cu formula de dipropionat de beclometazonă CFC cu distribuție non-extrafină.

Pentru formoterol, concentrația plasmatică maximă a fost similară după administrarea combinației fixe sau în monoterapie, iar expunerea sistemică a fost ușor mai mare după administrarea de dipropionat de beclometazonă/formoterol decât după administrarea ca monoterapie.

Nu au existat dovezi de interacțiuni farmacocinetice sau farmacodinamice (sistemice) între dipropionatul de beclometazonă și formoterol.

Utilizarea dispozitivului de distanțare Aerochamber Plus® a mărit eliberarea pulmonară a metabolitului activ al dipropionatului de beclometazonă, beclometazonă 17-monopropionat și a formoterolului, cu 41% și, respectiv, 45%, în comparație cu utilizarea dispozitivului standard de acționare într-un studiu efectuat la voluntari sănătoși. Expunerea sistemică totală a fost neschimbată pentru formoterol, redusă cu 10% pentru beclometazonă 17-monopropionat și crescută pentru dipropionatul de beclometazonă nemodificat.

Un studiu privind depunerea pulmonară efectuat la pacienți cu BPOC stabilă, voluntari sănătoși și pacienți astmatici a demonstrat că, în medie, 33% din doza nominală se depune în plămân la pacienții cu BPOC, comparativ cu 34% la subiecții sănătoși și cu 31% la pacienții astmatici. Expunerile plasmatice la 17-monopropionat de beclometazonă și formoterol au prezentat valori comparabile în cadrul celor trei grupuri în timpul celor 24 de ore de la inhalare. Expunerea totală la dipropionatul de beclometazonă a fost mai mare la pacienții cu BPOC, comparativ cu expunerea la pacienții astmatici și la voluntarii sănătoși.

Copii și adolescenți

Dipropionatul de beclometazonă și formoterolul nu au fost bioechivalente cu o combinație liberă de dipropionat de beclometazonă și formoterol cu distribuție extrafină dacă s-au administrat la adolescenți astmatici cu vârsta cuprinsă între 12 și 17 ani într-un studiu farmacocinetic cu doză unică (4 doze contorizate a câte 100/6 micrograme). Acest rezultat nu a fost influențat de utilizarea sau neutilizarea unui dispozitiv de distanțare (Aerochamber Plus®).

Dacă nu s-a utilizat un dispozitiv de distanțare, datele disponibile indică o concentrație plasmatică maximă mai scăzută a componentei de corticosteroid inhalat din combinația dipropionat de beclometazonă/formoterol în comparație cu administrarea în monoterapie (estimarea punctuală a ratelor mediilor geometrice ajustate pentru C_{max} a 17-monopropionatului de beclometazonă [B17MP] 84,38 %, ÎI 90% 70,22; 101,38).

Când dipropionatul de beclometazonă și fumaratul de formoterol au fost utilizate cu dispozitivul de distanțare, concentrația plasmatică maximă de formoterol a crescut cu aproximativ 68%, în comparație cu monoterapia (estimarea punctuală a rapoartelor mediilor geometrice ajustate pentru C_{max} 168,41, ÎI 90% 138,2; 205,2). Nu se cunoaște semnificația clinică a acestor diferențe în cazul utilizării cronice.

Expunerea sistemică totală la formoterol (ASC_{0-t}) a fost echivalentă cu cea a utilizării în monoterapie, indiferent dacă s-a utilizat sau nu dispozitivul de distanțare. Pentru 17-monopropionatul de beclometazonă, echivalența a fost demonstrată numai atunci când nu a fost utilizat dispozitivul de distanțare, în timp ce ÎI 90% ASC_{0-t} s-a situat ușor în afara intervalului de echivalență atunci când s-a utilizat dispozitivul de distanțare (estimarea punctuală a ratelor mediilor geometrice ajustate 89,63%, ÎI 79,93; 100,50).

Dipropionatul de beclometazonă și formoterolul utilizate fără dispozitiv de distanțare la adolescenți au produs o expunere sistemică totală (ASC_{0-t}) mai scăzută a 17-monopropionatului de beclometazonă sau a formoterolului echivalent, comparativ cu cea observată la adulți. În plus, concentrațiile plasmatice maxime medii (C_{max}) pentru ambele substanțe au fost mai mici la adolescenți decât la adulți.

Într-un studiu farmacocinetic cu doză unică, formularea experimentală pediatrică de dipropionat de beclometazonă și formoterol 50/6 micrograme per acționare administrată cu Aerochamber Plus® nu a fost bioechivalentă cu administrarea separată de dipropionat de beclometazonă și formoterol la copii astmatici cu vârsta cuprinsă între 5 și 11 ani. Rezultatele studiului indică o valoare mai scăzută a ASC_{0-t} și a concentrației plasmatice maxime pentru componenta corticosteroid inhalat din combinația dipropionat de beclometazonă/formoterol 50/6 în comparație cu monoterapia (estimarea punctuală a rapoartelor mediilor geometrice ajustate pentru ASC_{0-t} a beclometazonă 17-monopropionat: 81%, ÎI 90% 69,7; 94,8; C_{max} : 82 %, ÎI 90% 70,1; 94,7). Expunerea sistemică totală la formoterol (ASC_{0-t}) a fost echivalentă cu monoterapia, în timp ce C_{max} a fost ușor mai mică pentru combinația dipropionat de beclometazonă/formoterol 50/6 în comparație cu monoterapia (estimarea punctuală a rapoartelor

mediilor geometrice ajustate 92%, Î 90% 78;108).

Dipropionat de beclometazonă

Dipropionatul de beclometazonă este un promedicament cu afinitate slabă de legare la receptorul glucocorticoid care este hidrolizat de esteraze la metabolitul activ beclometazonă-17-monopropionat, care are o activitate antiinflamatoare topică mai puternică, comparativ cu promedicamentul dipropionat de beclometazonă.

Absorbție, distribuție și metabolizare

Dipropionatul de beclometazonă inhalat este absorbit rapid prin plămâni; înainte de absorbție are loc o conversie extensivă la metabolitul său activ de beclometazonă-17-monopropionat prin intermediul esterazelor care se găsesc în majoritatea țesuturilor. Disponibilitatea sistemică a metabolitului activ provine din plămâni (36 %) și din absorbția gastrointestinală a dozei administrate. Biodisponibilitatea dipropionatului de beclometazonă ingerat este neglijabilă, însă conversia presistemică la beclometazonă-17-monopropionat determină absorbția a 41% din doză sub formă de metabolit activ.

Se înregistrează o creștere aproximativ liniară a expunerii sistemice, odată cu creșterea dozei inhalate.

Biodisponibilitatea absolută după inhalare este de aproximativ 2% și 62% din doza nominală pentru dipropionatul de beclometazonă nemodificat și, respectiv, pentru beclometazonă-17-monopropionat. După administrarea intravenoasă, distribuția dipropionatului de beclometazonă și a metabolitului său activ se caracterizează printr-o eliminare plasmatică crescută (150 și, respectiv, 120 l/oră), cu un volum mic de distribuție la starea de echilibru pentru dipropionatul de beclometazonă (20 l) și cu o distribuție tisulară mai mare pentru metabolitul său activ (424 l).

Legarea de proteinele plasmatică este moderat crescută.

Eliminare

Excreția prin materiile reprezintă calea majoră de eliminare a dipropionatului de beclometazonă, în principal ca metaboliți polari. Excreția renală a dipropionatului de beclometazonă și a metaboliților săi este neglijabilă. Timpii de înjumătățire ai eliminării terminale sunt de 0,5 ore și 2,7 ore pentru dipropionatul de beclometazonă și, respectiv, pentru beclometazonă-17-monopropionat.

Grupe speciale de pacienți

Farmacocinetica dipropionatului de beclometazonă la pacienții cu insuficiență renală sau hepatică nu a fost studiată; cu toate acestea, deoarece dipropionatul de beclometazonă se metabolizează foarte rapid prin intermediul esterazelor prezente în lichidul intestinal, ser, plămâni și ficat, pentru a genera produsele polarizate beclometazonă-21-monopropionat, beclometazonă-17-monopropionat și beclometazonă, nu este de așteptat ca insuficiența hepatică să modifice farmacocinetica și profilul de siguranță ale dipropionatului de beclometazonă.

Deoarece dipropionatul de beclometazonă sau metaboliții acestuia nu au fost depistați în urină, nu se preconizează o creștere a expunerii sistemice la pacienții cu insuficiență renală.

Formoterol

Absorbție și distribuție

După inhalare, formoterolul este absorbit atât din plămâni, cât și din tractul gastrointestinal. Frațiunea unei doze inhalate care este ingerată după administrarea cu un inhalator cu doză măsurată (MDI) poate varia între 60 și 90%. Cel puțin 65% din frațiunea care este ingerată este absorbită din tractul gastrointestinal. Concentrațiile plasmatice maxime ale medicamentului nemodificat apar în intervalul de 0,5 până la o oră după administrarea orală. Legarea formoterolului de proteinele plasmatică este de

61-64%, cu 34% legare la albumină. Nu a fost înregistrată o saturație a legării în intervalul de concentrații atins cu doze terapeutice. Timpul de înjumătățire prin eliminare calculat după administrarea orală este de 2-3 ore. Absorbția de formoterol este liniară după inhalarea a 12 până la 96 μg de fumarat de formoterol.

Metabolizare

Formoterolul este metabolizat pe scară largă, iar calea principală implică conjugarea directă la grupa hidroxil fenolică. Conjugatul acid glucuronic este inactiv. A doua cale majoră implică O-demetilarea urmată de conjugarea la grupa 2'-hidroxil fenolică. Izoenzimele citocromului P450 CYP2D6, CYP2C19 și CYP2C9 sunt implicate în O-demetilarea formoterolului. Ficatul pare a fi principalul loc de metabolizare. Formoterolul nu inhibă enzimele CYP450 în concentrații relevante din punct de vedere terapeutic.

Eliminare

Excreția urinară cumulativă de formoterol după inhalarea unică dintr-un inhalator cu pulbere uscată a crescut liniar în intervalul de doze 12 – 96 μg. În medie, 8% și 25% din doză a fost excretată ca formoterol nemodificat și, respectiv, total. Pe baza concentrațiilor plasmatice măsurate în urma inhalării unei doze unice de 120 μg de către 12 subiecți sănătoși, s-a constatat că timpul de înjumătățire terminal mediu de eliminare este de 10 ore. Enantiomerii (R,R)- și (S,S) au reprezentat aproximativ 40% și, respectiv, 60% din medicamentul nemodificat excretat în urină. Proporția relativă a celor doi enantiomeri a rămas constantă în intervalul de doze studiat și nu a existat nicio dovadă de acumulare relativă a unui enantiomer față de celălalt după administrare repetată.

După administrarea orală (40 până la 80 μg), 6% până la 10% din doză a fost recuperată în urină ca medicament nemodificat la subiecții sănătoși; până la 8% din doză a fost recuperată ca glucuronidă.

Un total de 67% dintr-o doză orală de formoterol este excretat în urină (în principal sub formă de metaboliți), iar restul în fecale. Eliminarea renală a formoterolului este de 150 ml/min.

Grupe speciale de pacienți

Insuficiență hepatică/renală: farmacocinetica formoterolului nu a fost studiată la pacienții cu insuficiență hepatică sau renală; totuși, deoarece formoterolul este eliminat în principal prin metabolizare hepatică, se poate preconiza o expunere crescută la pacienții cu ciroză hepatică severă.

5.3. Date preclinice de siguranță

Toxicitatea observată în studiile la animale cu dipropionat de beclometazonă și formoterol, administrate în asociere sau separat, a constat în principal din efecte asociate cu o activitate farmacologică exagerată. Acestea sunt legate de activitatea imunosupresoare a dipropionatului de beclometazonă și de efectele cardiovasculare cunoscute ale formoterolului, evidente în principal la câini. Nu s-a observat nici creșterea toxicității, nici apariția unor efecte neașteptate la administrarea combinației.

Studiile de toxicitate asupra funcției de reproducere efectuate la șobolani au arătat efecte proporționale cu doza administrată. Combinația a fost asociată cu fertilitate feminină redusă și toxicitate embriofetală. Se știe că dozele mari de corticosteroizi administrate la animale gestante cauzează anomalii ale dezvoltării fetale, inclusiv palatoschizis și retard de creștere intrauterină și este probabil ca efectele observate în cazul combinației de dipropionat de beclometazonă /formoterol să fie determinate de dipropionatul de beclometazonă. Aceste efecte au fost observate numai în cazul expunerii sistemice crescute la metabolitul activ beclometazonă-17-monopropionat (cu valori plasmatice de 200 de ori mai mari decât cele preconizate pentru pacienți). În plus, în cadrul studiilor la animale, s-a observat o creștere a duratei de gestație și de parturiție, un efect atribuit efectelor tocolitice cunoscute ale beta₂-simpatomimeticelelor.

Aceste efecte au fost deja observate pentru concentrații plasmatice materne de formoterol sub nivelurile

preconizate la pacienții tratați cu dipropionat de beclometazonă și formoterol.

Studiile de genotoxicitate efectuate cu o combinație de dipropionat de beclometazonă/formoterol nu indică potențial mutagen. Nu au fost efectuate studii de carcinogenitate pentru combinația propusă. În orice caz, datele la animale raportate pentru componentele individuale nu sugerează niciun risc potențial de carcinogenitate la om.

Datele preclinice privind agentul propulsor fără CFC Norfluran (HFA-134a) nu relevă niciun pericol special pentru om pe baza studiilor standard de farmacologie a siguranței, toxicitate la doze repetate, genotoxicitate, potențial carcinogen și de toxicitate asupra funcției de reproducere.

6. PROPRIETĂȚI FARMACEUTICE

6.1. Lista excipienților

Norfluran (HFA-134a)
Etanol, anhidru
Acid clorhidric concentrat

6.2. Incompatibilități

Nu este cazul.

6.3. Perioada de valabilitate

21 de luni.

6.4. Precauții speciale pentru păstrare

Ambalaj unic cu 120 de doze sau cu 180 de doze:

Înainte de eliberarea către pacient:

A se păstra la frigider (2 – 8 °C) timp de maximum 18 luni.

După eliberare:

A nu se păstra la temperaturi mai mari de 25 °C pentru o perioadă de maximum 3 luni.

Ambalaj dublu și triplu a câte 120 de doze:

Înainte de prima utilizare: A se păstra la frigider (2 – 8 °C).

După prima utilizare: A nu se păstra la temperaturi mai mari de 25 °C (pentru o perioadă de maximum 3 luni).

Atenționare: Recipientul conține lichid sub presiune.

A nu se expune la temperaturi de peste 50 °C. A nu se găuri recipientul.

6.5. Natura și conținutul ambalajului

Soluția de inhalat este conținută într-un recipient presurizat din aluminiu, sigilat cu o valvă dozatoare și montat într-un dispozitiv de administrare din polipropilenă de culoare albă, care încorporează un contor de doze (ambalaj cu 120 de doze) sau un indicator de doze (ambalaj cu 180 de doze) și o piesă bucală protejată cu un capac din plastic din polipropilenă de culoare roz.

Fiecare ambalaj conține:

- 1 recipient presurizat (cu 120 doze contorizate) sau
- 2 recipiente presurizate (a câte 120 doze contorizate) sau
- 3 recipiente presurizate (a câte 120 doze contorizate) sau
- 1 recipient presurizat (cu 180 doze contorizate)

Este posibil ca nu toate mărimile de ambalaj să fie comercializate.

6.6. Precauții speciale pentru eliminarea reziduurilor și alte instrucțiuni de manipulare

Ambalaj unic care conține un recipient cu 120 sau 180 doze contorizate

Pentru farmacii:

Treceți data eliberării către pacient pe eticheta adezivă de pe ambalaj și lipiți eticheta pe inhalator. Asigurați-vă că există o perioadă de cel puțin 3 luni între data eliberării și data de expirare imprimată pe ambalaj.

Ambalaje duble sau triple care conțin două sau trei recipiente a câte 120 de doze contorizate]

De fiecare dată când pacientul începe să utilizeze un inhalator, se introduce data primei utilizări pe eticheta adezivă de pe ambalaj și se lipește eticheta pe inhalatoare.

Inhalatoarele nu trebuie utilizate după 3 luni de la prima utilizare și nu trebuie utilizate niciodată după data de expirare care este indicată pe ambalaj și pe etichetă după „EXP”.

Orice medicament neutilizat sau material rezidual trebuie eliminat în conformitate cu reglementările locale.

7. DEȚINĂTORUL AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

Genetic S.p.A.

Via G. Della Monica 26, Castel San Giorgio, Salerno, 84083,
Italia

8. NUMĂRUL AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

15882/2025/01-04

9. DATA PRIMEI AUTORIZĂRI SAU A REÎNNOIRII AUTORIZAȚIEI

Data primei autorizări: Martie 2025

10. DATA REVIZUIRII TEXTULUI

Martie 2025