

## REZUMATUL CARACTERISTICILOR PRODUSULUI

### 1. DENUMIREA COMERCIALĂ A MEDICAMENTULUI

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

### 2. COMPOZIȚIA CALITATIVĂ ȘI CANTITATIVĂ

Fiecare doză măsurată (eliberată din inhalator) conține:

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

#### Excipient cu efect cunoscut

Acest medicament conține alcool (etanol) 7 mg per doză (eliberată din inhalator).

Pentru lista tuturor excipienților, vezi pct. 6.1.

### 3. FORMA FARMACEUTICĂ

Soluție de inhalat presurizată.

Soluție incoloră până la ușor gălbuie

### 4. DATE CLINICE

#### 4.1 Indicații terapeutice

##### Astm bronșic

Beclometazonă/Formoterol Cipla este indicat în tratamentul de fond al astmului bronșic, atunci când utilizarea unei combinații (corticosteroid cu administrare inhalatorie și agonist beta<sub>2</sub>-adrenergic cu durată lungă de acțiune) este adecvată la:

- pacienții care nu sunt controlați în mod adecvat cu corticosteroizi cu administrare inhalatorie și cu agonști beta<sub>2</sub>-adrenergici cu durată scurtă de acțiune administrat “la nevoie” sau
- pacienții care sunt deja controlați adecvat prin utilizarea atât a corticosteroizilor cu administrare inhalatorie, cât și a agonștilor beta<sub>2</sub>-adrenergici cu administrare inhalatorie cu durată lungă de acțiune.

##### Bronhopneumopatia obstructivă cronică (BPOC)

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

## 4.2 Doze și mod de administrare

### Doze

#### Astm bronșic

Beclometazonă/Formoterol Cipla nu este indicat ca tratament de primă intenție în astmul bronșic. Dozele substanțelor active din compoziția Beclometazonă/Formoterol Cipla se stabilesc pentru fiecare persoană în parte și trebuie ajustate în funcție de severitatea afecțiunii. Acest lucru trebuie luat în considerare nu numai atunci când se inițiază tratamentul cu medicamente care conțin o combinație, dar și atunci când este ajustată 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<sub>2</sub>-agoniști și/sau corticosteroizi în inhalatoare diferite.

Dipropionatul de beclometazonă din compoziția Beclometazonă/Formoterol Cipla este caracterizat prin distribuția particulelor extrafine, care determină un efect mai puternic decât formulările cu dipropionat de beclometazonă cu distribuție de particule non-extrafine (100 micrograme dipropionat de beclometazonă extrafină din compoziția Beclometazonă/Formoterol Cipla echivalează cu 250 micrograme dipropionat de beclometazonă dintr-o formulare non-extrafină). Prin urmare, doza zilnică totală de dipropionat de beclometazonă administrată prin utilizarea Beclometazonă/Formoterol Cipla trebuie să fie mai mică decât doza zilnică de dipropionat de beclometazonă administrată prin utilizarea unei formulări non-extrafine cu dipropionat de beclometazonă.

Aceasta trebuie luată în considerare în momentul în care la un pacient se trece de la administrarea unei formulări non-extrafine cu dipropionat de beclometazonă non-extrafină la Beclometazonă/Formoterol Cipla; doza de dipropionat de beclometazonă trebuie să fie mai mică și va trebui ajustată, în funcție de nevoile individuale ale pacienților.

Există două abordări terapeutice:

- A. Terapia de întreținere:** Beclometazonă/Formoterol Cipla se administrează în mod regulat, ca tratament de întreținere, care se poate asocia, la nevoie cu un bronhodilatator cu acțiune rapidă, utilizat separat.
- B. Terapia de întreținere și de ameliorare:** Beclometazonă/Formoterol Cipla se administrează în mod regulat, ca tratament de întreținere, și, la nevoie, pentru controlul simptomelor de astm bronșic.

#### **A. Terapia de întreținere**

Pacienții trebuie sfătuiți să aibă mereu la îndemână un bronhodilatator cu acțiune rapidă, pentru a-l utiliza în situațiile de urgență.

*Dozele recomandate pentru adulți cu vârsta de 18 ani și peste:*

Unul sau două pufuri, de două ori pe zi.

**Doza maximă zilnică este de 4 pufuri.**

#### **B. Terapia de întreținere și de ameliorare**

Pacienții utilizează o doză zilnică de întreținere de Beclometazonă/Formoterol Cipla și în plus, utilizează Beclometazonă/Formoterol Cipla la nevoie, în funcție de simptomele de astm bronșic.

Pacienții trebuie sfătuiți să aibă mereu la îndemână Beclometazonă/Formoterol Cipla pentru a-l utiliza în situațiile de urgență.

Terapia de întreținere și de ameliorare a simptomelor cu Beclometazonă/Formoterol Cipla trebuie luată în considerare, în special, în cazul pacienților 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 utilizează un număr mare de doze inhalatorii de Beclometazonă/Formoterol Cipla, la nevoie.

*Dozele recomandate pentru adulți cu vârsta de 18 ani și peste:*

Doza de întreținere recomandată este de 1 puf de două ori pe zi (un puf dimineața și un puf seara).

Pacientul trebuie să își administreze 1 puf suplimentar, la nevoie, în funcție de simptomatologie. Dacă simptomele persistă după câteva minute, trebuie administrat încă un puf.

**Doza maximă zilnică este de 8 pufuri.**

Pacienții care necesită utilizarea zilnică frecventă a inhalatorului pentru situații de urgență sunt sfătuiți să se adreseze neapărat medicului. Trebuie să li se reevalueze astmul bronșic și trebuie ca terapia lor de întreținere să fie reconsiderată.

*Dozele recomandate pentru copii și adolescenți cu vârsta sub 18 ani:*

**Siguranța și eficacitatea dipropionat de beclometazonă/formoterol la copii și adolescenți cu vârsta sub 18 ani nu au fost stabilite încă. Există date privind utilizarea dipropionat de beclometazonă/formoterol la copii cu vârsta între 5 și 11 ani și adolescenți cu vârsta între 12 și 17 ani și sunt descrise la pct. 4.8, 5.1. și 5.2, dar nu se poate face o recomandare cu privire la doze.**

Pacienții trebuie reevaluați periodic de un medic, astfel încât doza de Beclometazonă/Formoterol Cipla să rămână 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 de administrare a unui corticosteroid cu administrare inhalatorie în monoterapie.

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

### BPOC

*Dozele recomandate pentru adulți cu vârsta de 18 ani și peste:*

Două pufuri de două ori pe zi.

### Grupe speciale de pacienți

Nu este necesară ajustarea dozei la pacienții vârstnici. Nu există date privind utilizarea dipropionat de beclometazonă/formoterol la pacienți cu insuficiență hepatică sau renală (vezi pct. 5.2).

## Mod de administrare

Beclometazonă/Formoterol Cipla este pentru utilizare inhalatorie.

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

Dispozitivul inhalator Beclometazonă/Formoterol Cipla este prevăzut cu un indicator de doze pe partea din spate, care arată câte doze au mai rămas. De fiecare dată când pacientul apasă pe flacon, un puf de medicament este eliberat și indicatorul de doze numără descrescător cu 1 unitate. Pacienții trebuie sfătuiți să nu scape inhalatorul pe jos, deoarece acest lucru poate duce la scăderea numărului afișat de indicatorul de doze.

## Testarea inhalatorului

Înainte de a utiliza inhalatorul pentru prima dată sau dacă inhalatorul nu a fost folosit timp de 14 zile sau mai mult, pacientul trebuie să elibereze un puf în aer, pentru a se asigura că inhalatorul funcționează în mod corespunzător. După testarea inhalatorului pentru prima dată, indicatorul de doze trebuie să indice 120.

## Utilizarea inhalatorului

Dacă inhalatorul a fost expus la frig sever, pacienții trebuie să-l încălzească cu mâinile timp de câteva minute înainte de a-l utiliza. Nu trebuie să-l încălzească niciodată prin mijloace artificiale.

Ori de câte ori este posibil, pacienții trebuie să stea în picioare sau așezat într-o poziție verticală atunci când inhalează din inhalatorul lor.

1. Pacienții trebuie să îndepărteze capacul de protecție de pe piesa bucală și să verifice dacă piesa bucală este curată, fără praf și murdărie sau orice alte obiecte străine.
2. Pacienții trebuie să expire cât mai încet și mai profund cu puțință.
3. Pacienții trebuie să țină inhalatorul în poziție verticală, cu corpul acestuia îndreptat în sus și să strângă buzele în jurul piesei bucale, fără a mușca piesa bucală.
4. În același timp, pacienții trebuie să inspire încet și adânc pe gură. După începerea inspirului, aceștia trebuie să apese partea superioară a inhalatorului pentru eliberarea unui puf.
5. Pacienții trebuie să își țină respirația cât mai mult timp posibil și, la final, să scoată din gură piesa bucală și să expire încet. Pacientul nu trebuie să expire în inhalator.

Pentru a inhala încă un puf, pacienții trebuie să mențină inhalatorul în poziție verticală timp de aproximativ jumătate de minut, după care se repetă pașii de la 2 până la 5.

**IMPORTANT:** pacienții nu trebuie să efectueze pașii 2 – 5 foarte repede.

După utilizare, pacienții trebuie să închidă inhalatorul cu capacul din plastic și să verifice indicatorul de doze.

Pacienții trebuie sfătuiți să ia un inhalator nou atunci când indicatorul de doze indică numărul 20. Aceștia trebuie să înceteze folosirea inhalatorului atunci când indicatorul de doze indică 0, deoarece numărul de pufuri rămase în inhalator este posibil să nu fie suficient pentru a elibera o doză completă.

Dacă după inhalare apare ceață, fie din inhalator, fie din părțile laterale ale gurii, procedura trebuie repetată de la pasul 2.

În cazul pacienților cu slăbiciune la nivelul mâinilor, este mai ușor de ținut inhalatorul cu ambele mâini. Prin urmare, degetele arătătoare trebuie plasate în partea de sus a flaconului inhalatorului și ambele degete mari la baza inhalatorului.

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

### Curățarea

Pacienții trebuie sfătuiți să citească cu atenție Prospectul pentru pacient pentru instrucțiuni privind curățarea. Pentru o curățare obișnuită a inhalatorului, pacienții trebuie să îndepărteze capacul protector de pe piesa bucală și să curețe interiorul și exteriorul piesei bucale cu o bucată de pânză uscată. **Aceștia nu trebuie să scoată flaconul presurizat din dispozitivul de inhalat și nu trebuie să utilizeze apă sau alte lichide pentru curățarea piesei bucale.**

Pacienții care au dificultăți în a sincroniza inhalarea aerosolilor cu inspirul pot să utilizeze un dispozitiv de tip spacer AeroChamber Plus. Aceștia trebuie sfătuiți de medicul lor, de farmacist sau de asistenta medicală cu privire la utilizarea și îngrijirea adecvată a inhalatorului și a dispozitivului de tip spacer, iar tehnica acestora trebuie verificată pentru a se asigura eliberarea optimă a substanței active inhalate în plămâni. La pacienții care utilizează AeroChamber Plus aceasta se poate realiza printr-un inspir continuu, lent și profund prin dispozitivul de tip spacer, fără nici un decalaj între apăsare 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**

Dipropionat de beclometazonă/formoterol trebuie utilizat cu precauție (care poate include și monitorizare) la pacienții cu aritmii cardiace, în special bloc atrioventricular de gradul trei și tahiaritmii (bătăi cardiace accelerate și/sau neregulate), stenoză aortică subvalvulară idiopatică, cardiomiopatie hipertrofică obstructivă, boală cardiacă severă, în special infarct miocardic acut, boală cardiacă ischemică, insuficiență cardiacă congestivă, boală vasculară ocluzivă, arterioscleroză, hipertensiune arterială și anevrism.

De asemenea, este necesară precauție în tratamentul pacienților care prezintă prelungire a intervalului QTc sau la care se suspicionează prelungire a intervalului QT congenitală sau iatrogenă (QTc > 0,44 secunde). Formoterolul poate induce prelungirea intervalului QTc.

De asemenea, este necesară precauție atunci când Beclometazonă/Formoterol Cipla se administrează la pacienții cu tireotxicoză, diabet zaharat, feocromocitom și hipokaliemie netratată.

Hipokaliemia potențial gravă poate să apară ca urmare a tratamentului cu beta<sub>2</sub>-agoniști. Se recomandă precauții speciale în caz de astm bronșic sever, deoarece acest efect poate fi potențat de hipoxie. Hipokaliemia poate fi potențată și de tratamentul concomitent cu alte medicamente care pot induce hipokaliemie, cum sunt derivați xantini, corticosteroizi și diuretice (vezi pct. 4.5). De asemenea, se recomandă precauție în caz de astm bronșic instabil, când pot fi utilizate “la nevoie” mai multe bronhodilatatoare. În astfel de situații se recomandă monitorizarea concentrațiilor serice ale potasiului.

Inhalarea formoterolului poate determina creșterea glicemiei. Prin urmare, glicemia trebuie atent monitorizată la pacienții cu diabet zaharat.

În cazul în care este planificată anestezia cu derivați halogenați, trebuie să se asigure faptul că nu se administrează Beclometazonă/Formoterol Cipla cu cel puțin 12 ore înainte de începerea anesteziei, deoarece există riscul apariției unor aritmii cardiace.

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

Se recomandă ca tratamentul cu Beclometazonă/Formoterol Cipla să nu fie întrerupt brusc.

În cazul în care pacienții consideră că tratamentul nu este eficace, trebuie solicitată asistență medicală. Utilizarea crescută a bronhodilatatoarelor la nevoie indică agravarea bolii de bază și impune reevaluarea tratamentului astmului bronșic. Deteriorarea bruscă și progresivă a controlului astmului bronșic sau BPOC poate pune viața pacientului în pericol, iar pacientul trebuie supus unei evaluări medicale urgente. Trebuie avută în vedere necesitatea suplimentării tratamentului cu corticosteroizi, fie pe cale inhalatorie sau orală, sau inițierea tratamentului antibiotic, în cazul în care se suspectează o infecție.

Pacienții nu trebuie să înceapă tratamentul cu dipropionat de beclometazonă/formoterol în timpul unei perioade de exacerbare a bolii sau dacă au astm bronșic în curs de agravare sau cu deteriorare acută. În timpul tratamentului cu dipropionat de beclometazonă/formoterol pot să apară reacții adverse grave relaționate cu astmul bronșic și exacerbările acestuia. Pacienții trebuie rugați să continue tratamentul, dar să solicite asistență medicală în cazul în care simptomele rămân necontrolate sau se agravează după inițierea tratamentului cu Beclometazonă/Formoterol Cipla.

Similar altor tratamente cu medicamente cu administrare inhalatorie, imediat după administrare poate să apară bronhospasm paradoxal cu accentuarea wheezingului și dificultăți la respirație. Acestea trebuie tratate imediat cu un bronhodilatator cu acțiune rapidă. Beclometazonă/Formoterol Cipla trebuie întrerupt imediat, pacientul trebuie evaluat și, dacă este necesar, se instituie un tratament alternativ.

Beclometazonă/Formoterol Cipla nu trebuie utilizat ca tratament de primă intenție pentru astmul bronșic.

Pentru tratamentul crizelor de astm bronșic pacienții trebuie instruiți să aibă mereu la îndemână bronhodilatatoarele cu durată scurtă de acțiune, fie dipropionat de beclometazonă/formoterol (pentru pacienții care utilizează dipropionat de beclometazonă/formoterol ca terapie de întreținere și de ameliorare) sau un alt bronhodilatator cu durată scurtă de acțiune (pentru pacienții care utilizează dipropionat de beclometazonă/formoterol doar ca terapie de întreținere).

Pacienților trebuie să li se reamintească să utilizeze dipropionat de beclometazonă/formoterol zilnic conform recomandărilor, chiar și atunci când sunt asimptomatici. Administrarea inhalatorie “la nevoie” a dipropionat de beclometazonă/formoterol trebuie utilizată ca răspuns la simptomele astmului bronșic, dar nu este destinată utilizării cu regularitate în scop profilactic, de exemplu, înainte de un efort fizic. Pentru aceasta, trebuie luată în considerare utilizarea separată a unui bronhodilatator cu acțiune rapidă.

După obținerea controlului simptomelor de astm bronșic, trebuie să se ia în considerare reducerea treptată a dozei de dipropionat de beclometazonă/formoterol. Este importantă evaluarea periodică a pacienților pe parcursul reducerii treptate a dozei. Trebuie să se utilizeze cea mai mică doză eficace de Beclometazonă/Formoterol Cipla (vezi pct. 4.2).

Efecte sistemice ale corticosteroizilor inhalatori pot să apară, în special, când se utilizează doze mari pentru perioade lungi de timp. Aceste efecte sunt mai puțin probabil să apară la administrarea inhalatorie, comparativ cu administrarea orală de corticosteroizi. Posibilele efecte sistemice includ:

sindrom Cushing, trăsături de tip Cushing, supresia glandelor suprarenale, scăderea densității minerale osoase, încetinirea creșterii la copii și adolescenți, cataractă și glaucom și, mai rar, o serie de efecte psihologice sau comportamentale, incluzând hiperactivitate psihomotorie, tulburări de somn, anxietate, depresie sau agresivitate (mai ales la copii).

De aceea, este important ca pacientul să fie reevaluat periodic, iar doza de corticosteroid cu administrare inhalatorie să fie redusă la cea mai mică doză la care se menține controlul eficace al astmului bronșic.

Datele privind farmacocinetica după administrarea unei doze unice (vezi pct. 5.2) au demonstrat că utilizarea dipropionat de beclometazonă/formoterol prin intermediul dispozitivului tip spacer AeroChamber Plus, comparativ cu utilizarea unui inhalator standard, nu crește expunerea sistemică totală la formoterol și reduce expunerea sistemică la beclometazonă 17-monopropionat, în timp ce cantitatea de dipropionat de beclometazonă sub formă nemodificată care ajunge de la nivel pulmonar în circulația sistemică crește; cu toate acestea, deoarece expunerea sistemică totală la dipropionatul de beclometazonă și metaboliții săi activi nu se modifică, nu există o creștere a riscului de apariție a efectelor sistemice în cazul utilizării dipropionat de beclometazonă/formoterol cu ajutorul dispozitivului tip spacer amintit.

Tratamentul prelungit al pacienților cu doze mari de corticosteroizi administrați inhalator poate determina supresia glandelor suprarenale și insuficiență suprarenaliană acută. Copiii cu vârsta sub 16 ani, care utilizează/inhalează doze de dipropionat de beclometazonă mai mari decât cele recomandate pot fi mai expuși la acest risc. Situațiile care pot declanșa o criză suprarenală acută includ traumatismele, intervențiile chirurgicale, infecțiile sau orice reducere rapidă a dozelor. Simptomele prezentate sunt în mod caracteristic nespecifice și pot include anorexie, durere abdominală, scădere ponderală, oboseală, cefalee, greață, vărsături, hipotensiune arterială, nivel scăzut de conștiență, hipoglicemie și crize convulsive. Trebuie luată în considerare administrarea suplimentară a unui corticosteroid sistemic în timpul perioadelor de stres sau intervenții chirurgicale programate.

Trebuie avută grijă atunci când pacienții sunt transferați la tratamentul cu dipropionat de beclometazonă/formoterol, în special dacă există orice motiv de a presupune că funcția suprarenală este afectată în urma tratamentului anterior cu corticosteroizi sistemici.

Pacienții transferați de la terapia orală la cea inhalatorie cu corticosteroizi pot prezenta în continuare, pentru o perioadă considerabilă de timp, risc de afectare a rezervei corticosuprarenale. Pacienții care au necesitat tratament cu doze mari de corticosteroizi pentru situații de urgență sau care au primit tratament îndelungat cu doze mari de corticosteroizi inhalatori, pot prezenta, de asemenea, acest risc. Această posibilitate de afectare reziduală trebuie avută întotdeauna în vedere în situații de urgență sau programate, pentru care se anticipează că presupun stres și trebuie luat în considerare tratamentul corespunzător cu corticosteroizi. Gradul insuficienței suprarenaliene poate necesita sfatul unui specialist înaintea procedurilor programate.

### Pneumonia la pacienții cu BPOC

S-a observat o creștere a incidenței pneumoniei, inclusiv a pneumoniei care necesită spitalizare, la pacienții cu BPOC care urmează tratament cu corticosteroizi cu administrare inhalatorie. Există unele dovezi de creștere a riscului de pneumonie odată cu creșterea dozei de steroizi, dar aceasta nu a fost demonstrată în mod clar în toate studiile efectuate. Nu există dovezi clinice concludente de diferențe intra-categorie în ceea ce privește anvergura riscului de pneumonie în rândul medicamentelor care conțin corticosteroizi cu administrare inhalatorie. Medicii trebuie să își păstreze vigilența pentru depistarea posibilei apariții a pneumoniei la pacienții cu BPOC, deoarece caracteristicile clinice ale acestor infecții și simptomele de exacerbare a BPOC se suprapun. Factorii de risc pentru pneumonie la pacienții cu BPOC includ fumatul în prezent, vârsta înaintată, indice de masă corporală (IMC) scăzut și BPOC severă.

Pacienții trebuie informați asupra faptului că Beclometazonă/Formoterol Cipla conține o cantitate mică de alcool etilic (aproximativ 7 mg per pulverizare); cu toate acestea, la dozele recomandate cantitatea de alcool etilic este neglijabilă și nu presupune risc pentru pacienți.

Acest medicament conține alcool etilic (etanol) 7 mg per pulverizare. Cantitatea de alcool din acest medicament este echivalentă cu mai puțin de 1 ml de bere sau 1 ml de vin. Cantitatea mică de alcool etilic din acest medicament nu va avea efecte notabile.

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

#### Tulburări de vedere

Tulburările de vedere pot apărea în cazul utilizării sistemice și topice a corticosteroizilor. Dacă un pacient prezintă simptome cum sunt vedere încețoșată sau alte tulburări de vedere, trebuie luată în considerare trimiterea sa la un oftalmolog, pentru evaluarea cauzelor posibile care pot include cataractă, glaucom sau boli rare, cum este corioretinopatia seroasă centrală (CSCR), care au fost raportate după administrarea sistemică și topică de corticosteroizi.

### **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; totuși, nu poate fi exclusă posibilitatea unor efecte sistemice atunci când se utilizează concomitent inhibitori puternici ai CYP3A (de exemplu, ritonavir, cobicistat) și, prin urmare, se recomandă precauție și o monitorizare adecvată atunci când se utilizează astfel de agenți.

#### Interacțiuni farmacodinamice

La pacienții cu astm bronșic trebuie evitate beta-blocantele (inclusiv picăturile oftalmice). Dacă administrarea beta-blocanților este necesară, efectul formoterolului va fi redus sau anulat.

Pe de altă parte, administrarea concomitentă de medicamente beta-adrenergice poate avea efecte aditive și, prin urmare, este necesară prudență atunci când teofilină sau alte medicamente beta-adrenergice sunt prescrise concomitent cu formoterolul.

Tratamentul concomitent cu chinidină, disopiramidă, procainamidă, fenotiazină, antihistaminice, inhibitori ai monoaminooxidazei și antidepressiv triciclice poate prelungi intervalul QTc și crește riscul de aritmii ventriculare.

În plus, L-dopa, L-tiroxină, oxitocină și alcoolul etilic pot afecta toleranța cardiacă la beta<sub>2</sub>-simpatomimetice.

Tratamentul concomitent cu inhibitori ai monoaminooxidazei, inclusiv medicamente cu proprietăți asemănătoare, cum sunt furazolidonă și procarbazină, poate precipita reacțiile hipertensive.

Există un risc crescut de aritmii la pacienții cărora li administrează concomitent anestezice de tip hidrocarburi halogenate.

Tratamentul concomitent cu derivați xantini, steroizi sau diuretice poate potența posibilul efect hipokaliemic al beta<sub>2</sub>-agoniștilor (vezi pct. 4.4). Hipokalemia poate accentua predispoziția la aritmii



cardiace a pacienților tratați cu glicozide digitale.

Beclometazonă/Formoterol Cipla conține o cantitate mică de alcool etilic. Există un potențial teoretic de interacțiune la pacienții deosebit de sensibili cărora li se administrează disulfiram sau metronidazol.

#### **4.6 Fertilitatea, sarcina și alăptarea**

##### Fertilitatea

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

##### Sarcina

Nu există experiență sau dovezi privind siguranța propulsorului HFA-134a în timpul sarcinii sau alăptării la om. Cu toate acestea, studiile privind efectul HFA-134a asupra funcției de reproducere și dezvoltării embrio-fetale la animale nu au evidențiat reacții adverse relevante clinic.

Nu există date clinice relevante privind utilizarea dipropionat de beclometazonă/formoterol la gravide. Studiile la animale cu dipropionat de beclometazonă și formoterol în combinație au evidențiat efecte toxice asupra funcției de reproducere în urma expunerii sistemice crescute (vezi pct. 5.3). Din cauza acțiunii tocolitice a medicamentelor beta<sub>2</sub>-simpatomimetice, trebuie acordată o atenție deosebită înainte de naștere. Nu se recomandă utilizarea formoterolului în timpul sarcinii și în special în ultima parte a sarcinii sau în timpul travaliului, cu excepția cazului în care nu există nicio altă alternativă (mai sigură) stabilă.

Dipropionat de beclometazonă/formoterol trebuie utilizat în sarcină numai dacă beneficiul potențial depășește riscurile posibile.

##### Alăptarea

Nu există date clinice relevante privind utilizarea dipropionat de beclometazonă/formoterol în timpul alăptării la om.

Deși nu sunt disponibile date din studii la animale, se poate presupune că dipropionatul de beclometazonă se excretă în lapte, similar altor corticosteroizi.

Deși nu se cunoaște dacă formoterolul se elimină în laptele uman, acesta a fost detectat în laptele mamiferelor.

Administrarea dipropionat de beclometazonă/formoterol la femeile care alăptează trebuie luată în considerare numai în cazul în care beneficiile anticipate depășesc riscurile potențiale.

#### **4.7 Efecte asupra capacității de a conduce vehicule și de a folosi utilaje**

Beclometazonă/Formoterol Cipla nu are nicio influență sau are influență neglijabilă asupra capacității de a conduce vehicule sau de a folosi utilaje.

#### **4.8 Reacții adverse**

Deoarece Beclometazonă/Formoterol Cipla conține dipropionat de beclometazonă și fumarat de formoterol dihidrat, tipul și severitatea reacțiilor adverse asociate fiecărui component pot fi anticipate.

Nu s-au înregistrat cazuri de reacții adverse suplimentare în urma administrării concomitente a celor două componente.

Următoarele reacții adverse au fost asociate cu administrarea de dipropionat de beclometazonă și formoterol în combinație fixă (dipropionatul de beclometazonă/formoterolul) și ca medicamente administrate individual, cu următoarele frecvențe: foarte frecvente ( $\geq 1/10$ ), frecvente ( $\geq 1/100$  și  $< 1/10$ ), mai puțin frecvente ( $\geq 1/1\ 000$  și  $< 1/100$ ), rare ( $\geq 1/10\ 000$  și  $< 1/1\ 000$ ), foarte rare ( $\leq 1/10\ 000$ ) și cu frecvență necunoscută (frecvența nu poate fi estimată din datele disponibile).

Reacțiile adverse frecvente și mai puțin frecvente sunt obținute din studiile clinice la pacienții cu astm bronșic și cu BPCO.

<b>Clasificarea pe aparate, sisteme și organe</b>	<b>Reacția adversă</b>	<b>Frecvența</b>
Infecții și infestări	Faringită, candidoză orală, pneumonie* (la pacienții cu BPOC)	Frecvente
	Gripă, infecție micotică la nivelul cavității bucale, candidoză orofaringiană, candidoză esofagiană, candidoză vulvovaginală, gastroenterită, sinuzită, rinită	Mai puțin frecvente
Tulburări hematologice și limfactice	Granulocitopenie	Mai puțin frecvente
	Trombocitopenie	Foarte rare
Tulburări ale sistemului imunitar	Dermatită alergică	Mai puțin frecvente
	Reacții de hipersensibilitate, inclusiv eritem, edem la nivelul buzelor, feței, ochilor și edem faringian	Foarte rare
Tulburări endocrine	Supresie a funcției glandelor suprarenale	Foarte rare
Tulburări metabolice și de nutriție	Hipokaliemie, hiperglicemie	Mai puțin frecvente
Tulburări psihice	Neliniște	Mai puțin frecvente
	Hiperactivitate psihomotorie, tulburări de somn, anxietate, depresie, agresivitate, modificări de comportament (mai ales la copii)	Cu frecvență necunoscută
Tulburări ale sistemului nervos	Cefalee	Frecvente
	Tremor, amețeli	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, prelungire a intervalului QT corectat, modificări ale electrocardiogramei, tahicardie, tahiaritmie, fibrilație atrială*	Mai puțin frecvente
	Extrasistole ventriculare, angină pectorală	Rare
Tulburări vasculare	Hiperemie, hiperemie facială tranzitorie	Mai puțin frecvente
Tulburări respiratorii, toracice și mediastinale	Disfonie	Frecvente
	Tuse, tuse productivă, iritație faringiană, crize de astm bronșic	Mai puțin frecvente
	Bronhospasm paradoxal	Rare
	Dispnee, exacerbare a astmului bronșic	Foarte rare
Tulburări gastro-intestinale	Diaree, xerostomie, dispepsie, disfagie,	Mai puțin frecvente

	senzație de arsură la nivelul buzelor, greață, disgeuzie	
Afecțiuni cutanate și ale țesutului subcutanat	Prurit, erupții cutanate tranzitorii, hiperhidroză, urticarie	Mai puțin frecvente
	Angioedem	Rare
Tulburări musculoscheletice și ale țesutului conjunctiv	Spasme musculare, mialgie	Mai puțin frecvente
	Încetinire a procesului de creștere la copii și adolescenți	Foarte rare
Tulburări renale și ale căilor urinare	Nefrită	Rare
Tulburări generale și la nivelul locului de administrare	Edem periferic	Foarte rare
Investigații diagnostice	Creștere a valorii proteinei C reactive, creștere a numărului de trombocite, creștere a concentrației acizilor grași liberi în plasmă, creștere a insulinemiei, creștere a concentrației corpiilor cetonici în sânge, scădere a valorii cortizolului în sânge*	Mai puțin frecvente
	Creștere a tensiunii arteriale, scădere a tensiunii arteriale	Rare
	Scădere a densității osoase	Foarte rare

\* Un caz de pneumonie non - grav a fost raportat la un pacient tratat cu dipropionat de beclometazonă/formoterol într-un studiu clinic pivot efectuat la pacienți cu BPOC. Alte reacții adverse observate la dipropionat de beclometazonă/formoterol în studiile clinice efectuate la pacienți cu BPOC au fost reducerea cortizolemiei și fibrilație atrială.

Similar altor terapii administrate inhalator, este posibil să apară bronhospasm paradoxal (vezi pct. 4.4).

Dintre reacțiile adverse observate, cele asociate în mod caracteristic utilizării formoterolului sunt: hipokaliemie, cefalee, tremor, palpitații, tuse, spasme musculare și prelungire a intervalului QTc.

Reacțiile adverse asociate în mod caracteristic administrării de dipropionat de beclometazonă sunt: infecții fungice ale cavității bucale, candidoză bucală, disfonie, iritație faringiană.

Disfonia și candidoza pot fi ameliorate prin gargară sau clătirea gurii cu apă sau prin spălarea dinților după utilizarea medicamentului. Candidoza simptomatică poate fi tratată cu ajutorul terapiei topice antimicotice, continuându-se tratamentul cu dipropionat de beclometazonă/formoterol.

Efectele sistemice ale corticosteroidilor administrați inhalator (de exemplu, dipropionat de beclometazonă) pot să apară, în special, în cazul administrării unor doze mari, prescrise pentru perioade lungi de timp; acestea pot include supresie a glandelor suprarenale, scădere a densității minerale osoase, încetinire a creșterii la copii și adolescenți, cataractă și glaucom (vezi pct. 4.4).

Reacțiile de hipersensibilitate includ erupții cutanate tranzitorii, urticarie, prurit, eritem, dar poate să apară și edem la nivelul ochilor, feței, buzelor și gâtului.

#### Copii și adolescenți

Într-un studiu cu durata de 12 săptămâni efectuat la pacienții adolescenți cu astm bronșic, profilul de

siguranță al dipropionatului de beclometazonă/formoterol nu a fost diferit de cel al monoterapiei cu dipropionat de beclometazonă.

Formularea dipropionatului de beclometazonă/formoterol experimentală pentru copii și adolescenți care conține dipropionat de beclometazonă/formoterol și fumarat de formoterol 50/6 micrograme per doză administrată la copii cu astm bronșic cu vârsta cuprinsă între 5-11 ani pe o perioadă de tratament de 12 săptămâni, a arătat un profil de siguranță similar cu medicamentele cu autorizație de punere pe piață care conțin formoterol și dipropionat de beclometazonă/formoterol separat.

Cu toate acestea, aceeași formulare pentru copii și adolescenți care conține dipropionat de beclometazonă/formoterol 50/6 micrograme administrată copiilor cu astm bronșic cu vârste cuprinse între 5-11 ani pe o perioadă de peste 2 săptămâni nu a demonstrat non-inferioritate privind rata de creștere a membrului inferior față de combinația liberă de formoterol și dipropionat de beclometazonă utilizate în monoterapie.

#### 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 reacție adversă suspectată 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](mailto:adr@anm.ro)  
Website: [www.anm.ro](http://www.anm.ro)

## **4.9 Supradozaj**

Doze cumulate de dipropionat de beclometazonă/formoterol administrate inhalator de până la 12 pulverizări (total dipropionat de beclometazonă 1200 micrograme, formoterol 72 micrograme) au fost studiate la pacienții cu astm bronșic. Tratamentele cumulative nu au determinat modificări ale semnelor vitale și nici nu s-au observat reacții adverse severe sau grave.

Dozele excesive de formoterol pot determina efecte caracteristice agoniștilor beta<sub>2</sub>-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 suportiv și simptomatic. Cazurile grave trebuie spitalizate. Utilizarea blocantelor beta-adrenergice cardioselective poate fi luată în considerare, dar numai cu maximă prudență, deoarece utilizarea blocantelor beta-adrenergice poate determina bronhospasm. Valorile kaliemiei trebuie monitorizate.

Inhalarea acută în exces față de dozele recomandate de dipropionat de beclometazonă poate determina supresia temporară a funcției glandelor suprarenale. În acest caz nu sunt necesare măsuri de urgență, deoarece funcția corticosuprarenală se reface în câteva zile, conform determinărilor cortizolului plasmatic. La acești pacienți tratamentul trebuie continuat utilizând o doză suficientă pentru a controla astmul bronșic.

Supradozajul cronic cu dipropionat de beclometazonă administrat inhalator: risc de supresie a funcției suprarenale (vezi pct. 4.4.). Este posibil să fie necesară monitorizarea rezervei corticosuprarenale. Tratamentul trebuie continuat utilizând o doză suficientă pentru a controla astmul bronșic.

## 5. PROPRIETĂȚI FARMACOLOGICE

### 5.1 Proprietăți farmacodinamice

Grupa farmacoterapeutică: medicamente pentru tratamentul bolilor obstructive ale căilor respiratorii; adrenergice, inhalatorii, adrenergice în combinație cu corticosteroizi sau alte medicamente cu excepția anticolinergicilor, codul ATC: R03AK08.

#### Mecanism de acțiune și efecte farmacodinamice

Beclometazonă/Formoterol Cipla conține dipropionat de beclometazonă și formoterol. Aceste două substanțe active au moduri de acțiune diferite. Similar altor combinații de corticosteroizi inhalatori și beta<sub>2</sub>-agoniști, se pot observa efecte aditive în ceea ce privește reducerea episoadelor de exacerbare ale astmului bronșic.

#### Dipropionat de beclometazonă

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

#### Formoterol

Formoterolul este un agonist beta<sub>2</sub>-adrenergic selectiv, care determină relaxarea musculaturii netede a bronhiilor 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.

#### Eficacitate și siguranță clinică

##### ASTM BRONȘIC

##### *Eficacitatea clinică a dipropionat de beclometazonă/formoterol în terapia de întreținere*

În studiile clinice 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 săptămâni, efectul dipropionat de beclometazonă/formoterol 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 terapia de întreținere și de ameliorare*

Într-un studiu cu grupuri paralele în care au fost incluși 1701 pacienți cu astm bronșic, pe durata a 48 săptămâni, eficacitatea dipropionat de beclometazonă/formoterol administrat ca terapie de întreținere (1 puf de două ori pe zi) și ca terapie de ameliorare (până la un total de 8 pufuri pe zi) a fost comparată cu dipropionat de beclometazonă/formoterol administrat ca terapie de întreținere (1 puf de două ori pe zi) și salbutamol la nevoie, la pacienții adulți cu astm bronșic moderat sau sever necontrolat. Rezultatele au arătat că dipropionat de beclometazonă/formoterol administrat ca terapie de întreținere și ameliorare a prelungit semnificativ perioada până la prima exacerbare severă (\*) în comparație cu dipropionat de beclometazonă/formoterol administrat ca terapie de întreținere și salbutamol la nevoie ( $p < 0,001$  pentru ambele populații ITT și PP). Rata exacerbărilor severe pe

pacient/an a fost redusă semnificativ în grupul de terapie de întreținere și ameliorare, comparativ cu grupul de terapie cu salbutamol: respectiv, 0,1476 vs 0,2239 (reducere semnificativ statistică  $p < 0,001$ ). Pacienții din grupul de terapie cu dipropionat de beclometazonă/formoterol administrat ca terapie de întreținere și ameliorare au obținut o îmbunătățire clinică semnificativă a controlului astmului bronșic. Media administrărilor inhalatorii 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 deteriorarea astmului bronșic, având ca rezultat spitalizarea sau tratamentul în departamentul de urgență sau administrarea sistemică de steroizi pentru mai mult de 3 zile.

Într-un alt studiu clinic, la pacienții cu astm bronșic la care a fost utilizată metacolină pentru a induce bronhoconstricție, administrarea unei doze unice de **dipropionat de beclometazonă/formoterol 100/6 micrograme** a avut un efect bronhodilatator rapid și a determinat ameliorarea rapidă a simptomelor de dispnee, similar cu o doză salbutamol 200  $\mu\text{g}$ .

### *Copii și adolescenți*

Într-un studiu cu durata de 12 săptămâni efectuat la pacienții adolescenți cu astm bronșic dipropionatul de beclometazonă/formoterol 100/6 micrograme nu a fost superior monoterapiei cu beclometazonă dipropionat, nici în ceea ce privește parametrii funcției pulmonare (variabilă principală: schimbarea PEF de la valoarea inițială dimineața înainte de utilizarea dozei), eficacitate secundară variabile și nici de rezultat clinic.

Efectul bronhodilatator al unei doze unice de dipropionat de beclometazonă/formoterol din formularea experimentală pediatrică care conține beclometazonă dipropionat și formoterol 50/6 micrograme per doză, administrată cu Aerochamber Plus la copii cu astm bronșic cu vârste cuprinse între 5 și 11 ani, a fost evaluat în comparație cu combinația liberă existentă pe piață de beclometazonă dipropionat și formoterol. Non-inferioritatea dipropionat de beclometazonă/formoterol 50/6 față de combinația liberă a fost demonstrată în termeni de  $\text{VEMS}_1$  mediu evaluat la 12 ore după administrarea dozei, dimineața, deoarece limita inferioară de încredere Î 95% a diferenței medii ajustate a fost - 0,047 l, mai mare decât limita anticipată de non-inferioritate de - 0,1 l.

Administrarea cu Aerochamber Plus de dipropionat de beclometazonă/formoterol din formularea pediatrică 50/6 micrograme per doză la copii cu astm bronșic cu vârsta cuprinsă între 5 și 11 ani, pe parcursul a 12 săptămâni de tratament, nu a demonstrat superioritate față de monoterapia cu dipropionat de beclometazonă și nu a arătat non-inferioritate față de combinația liberă de dipropionat de beclometazonă și formoterol, în ceea ce privește parametrul funcției pulmonare (variabilă primară: modificare a  $\text{VEMS}_1$  dimineața, înainte de utilizarea dozei).

### BPOC

Într-un studiu realizat pe o perioadă de 48 săptămâni, a fost evaluat efectul asupra funcției plămânilor și asupra ratei de exacerbare (definită ca numărul de cure de corticosteroizi cu administrare orală și/sau cure de antibiotice și/sau spitalizări) la pacienți cu BPOC severă ( $30\% < \text{VEMS}_1 < 50\%$ ).

Într-un studiu pivot s-a demonstrat o îmbunătățire a funcției pulmonare (obiectivul principal modificare a  $\text{VEMS}_1$  înainte de utilizarea dozei), comparativ cu formoterol, după 12 săptămâni de tratament (o creștere medie între dipropionat de beclometazonă/formoterol și formoterol: 69 ml) precum și la fiecare control clinic, pe durata întregului tratament (48 săptămâni). Studiul a demonstrat că media exacerbărilor pe pacient/an (rata exacerbării, co-obiectiv principal) a fost statistic redusă cu dipropionat de beclometazonă/formoterol, în comparație cu tratamentul cu formoterol (rata medie ajustată 0,80, comparativ cu 1,12 în grupul de tratament cu formoterol, rata ajustată 0,72,  $p < 0,001$ ) pe o perioadă de tratament de 48 săptămâni, pentru un total de 1199 pacienți cu BPOC severă. În plus, dipropionat de beclometazonă/formoterol a prelungit statistic semnificativ timpul până la prima

exacerbare, comparativ cu formoterolul. Superioritatea dipropionat de beclometazonă/formoterol, comparativ cu formoterol, a fost confirmată în termeni de rata exacerbării în subgrupurile de pacienți cărora li s-a administrat (în jur de 50% pe fiecare braț) sau nu bromură de tiotropiu ca și medicație concomitentă.

Un alt studiu pivot, care a avut trei brațe, randomizat, paralel, efectuat la 718 pacienți a confirmat superioritatea dipropionat de beclometazonă/formoterol, comparativ cu formoterol, în ceea ce privește modificarea VEMS<sub>1</sub> înainte de utilizarea dozei, la sfârșitul tratamentului (48 săptămâni) și a demonstrat non-inferioritatea dipropionat de beclometazonă/formoterol, comparativ cu budesonidă/formoterol combinație în doză fixă pentru aceiași parametri.

## **5.2 Proprietăți farmacocinetice**

Expunerea sistemică la substanțele active dipropionat de beclometazonă și formoterol din combinația fixă dipropionat de beclometazonă/formoterol a fost comparată cu expunerea în cazul administrării individuale a componentelor.

În cadrul unui studiu de farmacocinetică efectuat la subiecți sănătoși la care s-a administrat o doză unică de dipropionat de beclometazonă/formoterol combinație fixă (4 pufuri a 100/6 micrograme) sau o doză unică de dipropionat de beclometazonă CFC (4 pufuri a 250 micrograme) și formoterol HFA (4 pufuri a 6 micrograme), aria de sub curbă (ASC) a principalului metabolit activ al dipropionatului de beclometazonă (beclometazonă-17-monopropionat) și concentrația sa plasmatică maximă au fost cu 35% și, respectiv 19%, mai mici în cazul combinației fixe, față de formularea CFC de dipropionat beclometazonă non-extrafină; spre deosebire de aceasta, rata absorbției a fost mai rapidă (0,5 ore față de 2 ore) în cazul combinației fixe față de monoterapia cu formularea CFC de dipropionat beclometazonă non-extrafină.

În cazul formoterolului, concentrația plasmatică maximă a fost similară după administrarea combinației fixe sau a combinației extemporanee, iar expunerea sistemică a fost ușor mai mare după administrarea dipropionat de beclometazonă/formoterol, comparativ cu combinația extemporanee.

Nu s-au evidențiat interacțiuni farmacocinetice sau farmacodinamice (sistemice) între dipropionatul de beclometazonă și formoterol.

Utilizarea dispozitivului de tip spacer AeroChamber Plus a crescut aportul la nivel pulmonar al metabolitului activ a dipropionatului de beclometazonă, beclometazonă 17-monopropionat și al formoterolului cu 41% și, respectiv 45%, în comparație cu utilizarea unui inhalator standard, în cadrul unui studiu efectuat la voluntari sănătoși. Expunerea sistemică totală a fost nemodificată pentru formoterol, redusă cu 10% pentru metabolitul activ beclometazonă-17-monopropionat și crescută pentru propionatul de beclometazonă nemodificat.

Într-un studiu care evalua depunerea pulmonară la pacienți cu BPOC stabilă, voluntari sănătoși și pacienți cu astm bronșic, s-a demonstrat că o medie de 33% din doza nominală este depozitată în plămânii pacienților cu BPOC, comparativ cu 34% la voluntarii sănătoși și 31% la pacienții cu astm bronșic. Expunerea plasmatică la beclometazonă-17-monopropionat și formoterol este comparabilă în cadrul celor trei grupuri, timp de 24 ore după prima inhalare. Expunerea totală la dipropionat de beclometazonă a fost mai mare la pacienții cu BPOC, comparativ cu pacienții cu astm bronșic sau voluntarii sănătoși.

### Copii și adolescenți

Combinația dipropionat de beclometazonă/formoterol nu a fost bioechivalentă cu o combinație liberă de dipropionat de beclometazonă în formulare extrafină și formoterol dacă a fost administrată adolescenților cu astm bronșic cu vârsta cuprinsă între 12 și 17 ani într-un studiu farmacocinetic cu

doză unică (4 pufuri a 100/6 micrograme). Acest rezultat a fost obținut independent dacă a fost utilizat sau nu un dispozitiv tip spacer (AeroChamber Plus).

Dacă nu a fost utilizat un dispozitiv tip spacer, datele disponibile indică o concentrație plasmatică maximă mai mică a componentei corticoide inhalate prin utilizarea combinației dipropionat de beclometazonă/formoterol, în comparație cu combinația liberă (estimarea punctelor raporturilor mijloacelor geometrice ajustate pentru  $C_{max}$  de beclometazonă 17-monopropionat [B17MP] 84,38% ,  $I\dot{I}$  90% 70,22; 101,38).

Când combinația dipropionat de beclometazonă/formoterol a fost utilizată cu un dispozitiv tip spacer, concentrația plasmatică maximă a formoterolului a fost crescută cu aproximativ 68%, în comparație cu combinația liberă (estimarea punctuală a raporturilor mijloacelor geometrice ajustate pentru  $C_{max}$  168,41,  $I\dot{I}$  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 combinației libere, indiferent dacă a fost utilizat sau nu un dispozitiv tip spacer. Pentru beclometazonă 17-monopropionat, echivalența a fost demonstrată numai atunci când nu a fost utilizat un dispozitiv tip spacer, în timp ce  $I\dot{I}$  90% pentru  $ASC_{0-t}$  a fost ușor în afara intervalului de echivalență când a fost utilizat un dispozitiv tip spacer (estimarea punctuală a raporturilor mijloacelor geometrice ajustate 89,63%,  $I\dot{I}$  79,93; 100,50).

Combinația dipropionat de beclometazonă/formoterol utilizată fără un dispozitiv tip spacer la adolescenți a produs o expunere sistemică totală ( $ASC_{0-t}$ ) la beclometazonă 17-monopropionat sau echivalent la formoterol mai mică, în comparație cu cea observată la adulți. Mai mult decât atât, concentrațiile medii plasmatice maxime ( $C_{max}$ ) pentru ambele substanțe au fost mai mici la adolescenți, decât la adulți.

Într-un studiu farmacocinetic cu doză unică, formularea experimentală pediatrică care conține dipropionat de beclometazonă/formoterol de 50/6 micrograme per doză administrată cu Aerochamber Plus nu a fost bioechivalentă cu o combinație liberă de dipropionat de beclometazonă și formoterol administrat la copiii cu astm bronșic cu vârste cuprinse între 5 și 11 ani. Rezultatele studiului indică o reducere a  $ASC_{0-t}$  și a concentrației plasmatice maxime a componentei corticoide inhalate în cazul utilizării dipropionat de beclometazonă/formoterol 50/6, în comparație cu combinația liberă (estimarea punctuală a raporturilor mijloacelor geometrice ajustate pentru  $ASC_{0-t}$  beclometazonă-17-monopropionat : 81%,  $I\dot{I}$  90 % 69,7; 94,8;  $C_{max}$ : 82%,  $I\dot{I}$  90 % 70,1; 94,7). Expunerea sistemică totală la formoterol ( $ASC_{0-t}$ ) a fost echivalentă cu cea a combinației libere, în timp ce  $C_{max}$  a fost ușor mai mică pentru dipropionat de beclometazonă/formoterol 50/6, în comparație cu combinația liberă (estimarea punctuală a raporturilor dintre mijloacele geometrice ajustate înseamnă 92%,  $I\dot{I}$  90 % 78; 108).

### Dipropionat de beclometazonă

Dipropionatul de beclometazonă este un pro-medicament cu afinitate mică de legare de receptorii glucocorticoizilor, care este hidrolizat prin intermediul esterazelor la un metabolit activ beclometazonă-17-monopropionat, care are o activitate antiinflamatorie locală mai puternică, comparativ cu pro-medicamentul dipropionat de beclometazonă.

### Absorbție, distribuție și metabolizare

Dipropionatul de beclometazonă inhalat este rapid absorbit prin plămâni; înainte de absorbție, are loc metabolizarea extensivă cu formarea metabolitului său activ beclometazonă-17-monopropionat, prin intermediul esterazelor prezente în majoritatea țesuturilor. Biodisponibilitatea sistemică a metabolitului activ provine din absorbția pulmonară (36%) și gastro-intestinală a dozei înghițite. Biodisponibilitatea dipropionatului de beclometazonă înghițit este, totuși, neglijabilă, conversia



presistemică la beclometazonă-17-monopropionat determinând absorbția a 41% din doză sub formă de metabolit activ.

Există 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 de dipropionat de beclometazonă nemodificat și, respectiv beclometazonă-17-monopropionat.

După administrarea intravenoasă, distribuția dipropionatului de beclometazonă și a metabolitului său activ este caracterizată printr-un clearance plasmatic mare (150 și, respectiv 120 l/oră), cu un volum mic de distribuție la starea de echilibru pentru dipropionatul de beclometazonă (20 l) și o distribuție mai mare la nivelul țesuturilor pentru metabolitul său activ (424 l).

Legarea de proteinele plasmatică este moderat crescută.

### Eliminare

Excreția prin materiile fecale este principala cale de eliminare a dipropionatului de beclometazonă, în principal sub formă de metaboliți polari. Excreția renală a dipropionatului de beclometazonă și a metaboliților săi este neglijabilă. Timpul de înjumătățire prin eliminare este de 0,5 ore și 2,7 ore pentru dipropionatul de beclometazonă și, respectiv beclometazonă-17-monopropionat.

### Grupe speciale de pacienți

Nu a fost studiată farmacocinetica dipropionatului de beclometazonă la pacienții cu insuficiență renală sau hepatică; cu toate acestea, deoarece dipropionatul de beclometazonă este metabolizat foarte rapid prin intermediul esterazelor prezente în lichidul intestinal, ser, plămâni și ficat, pentru a genera mai mulți compuși polari beclometazonă-21-monopropionat, beclometazonă-17-monopropionat și beclometazonă, nu se anticipează ca insuficiența hepatică să modifice parametrii farmacocinetici și profilul de siguranță ale dipropionatului de beclometazonă.

Deoarece dipropionatul de beclometazonă sau metaboliții săi activi nu au fost detectați în urină, nu se anticipează creșterea expunerii sistemice la pacienții cu insuficiență renală.

### Formoterol

#### Absorbție și distribuție

După inhalare, formoterolul este absorbit atât din plămâni, cât și din tractul gastro-intestinal. Frațiunea dintr-o doză inhalată înghițită după administrare printr-un inhalator cu doză măsurată poate varia între 60% și 90%. Cel puțin 65% din frațiunea înghițită este absorbită din tractul gastro-intestinal. Concentrația plasmatică maximă de medicament nemodificat se atinge în interval de 0,5 la 1 oră de la administrarea orală. Legarea de proteinele plasmatică a formoterolului este de 61-64%, din care 34% se leagă de albumină. Nu s-a observat saturarea legării de proteine în intervalul de concentrații plasmatică obținute la doze terapeutice. Timpul de înjumătățire plasmatică prin eliminare după administrarea orală este de 2-3 ore. Absorbția formoterolului este liniară după inhalarea a 12 până la 96 μg fumarat de formoterol.

#### Metabolizare

Formoterolul este metabolizat extensiv, iar calea principală implică conjugarea directă la gruparea hidroxil fenolic. Metabolitul glucuroconjugat este inactiv. A doua cale majoră de metabolizare implică O-demetilarea urmată de conjugarea grupării 2'-hidroxil fenolic. În procesul de O-demetilare a formoterolului sunt implicate izoenzimele CYP2D6, CYP2C19 și CYP2C9 ale citocromului P450.

Ficatul pare a fi principalul loc de metabolizare. Formoterolul nu inhibă izoenzimele citocromului P450 la concentrații terapeutice relevante.

### Eliminare

Excreția urinară cumulată de formoterol după o administrare unică dintr-un inhalator cu pulbere uscată a crescut liniar în intervalul de doze cuprins între 12 și 96 μg. În medie, 8% și 25% din doză a fost eliminată sub formă de formoterol nemodificat și, respectiv, total. Pe baza concentrațiilor plasmatică măsurate după inhalarea unei doze unice de 120 μg de către 12 subiecți sănătoși, timpul de înjumătățire plasmatică prin eliminare a fost stabilit la 10 ore. Enantiomerii (R,R)- și (S,S)- reprezintă aproximativ 40% și, respectiv 60% din medicamentul nemodificat eliminat prin urină. Procentul relativ al celor doi enantiomeri a rămas constant în intervalul de doze studiat și nu au existat dovezi privind acumularea relativă a unuia sau altuia dintre enantiomeri după administrarea de doze repetate.

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

Un total 67% din doza orală de formoterol este eliminat în urină (în principal sub formă de metaboliți), iar restul în materiile fecale. Clearance-ul renal al formoterolului este de 150 ml/min.

### Grupe speciale de pacienți

#### *Insuficiență hepatică/renală*

Parametrii farmacocinetici ai formoterolului nu au fost studiați la pacienții cu insuficiență hepatică sau renală, cu toate acestea, deoarece formoterolul este eliminat în principal pe cale hepatică, este așteptată o expunere sistemică crescută la pacienții cu ciroză hepatică severă.

### **5.3 Date preclinice de siguranță**

Toxicitatea dipropionatului de beclometazonă și a formoterolului administrate în combinație sau separat, observată în studiile efectuate la animale, a fost reprezentată, în principal, de efecte asociate cu activitatea farmacologică exagerată. Acestea apar ca urmare a activității imunosupresoare a dipropionatului de beclometazonă și a efectelor cardiovasculare cunoscute ale formoterolului, evidente în principal la câine. Nici creșterea toxicității, nici evenimente neașteptate nu au fost observate după administrarea combinației.

Studiile privind efectele asupra funcției de reproducere la șobolan au evidențiat efecte dependente de doză. Combinația a fost asociată cu scăderea fertilității la femele, și toxicitate embriofetală. Este cunoscut că administrarea de doze mari de corticosteroizi la animalele gestante determină anomalii ale dezvoltării fetale, inclusiv palatoskizis și întârzierea creșterii intrauterine și este posibil ca aceste efecte ale combinației dipropionat de beclometazonă/formoterol să se datoreze dipropionatului de beclometazonă. Aceste efecte au fost observate numai la expuneri sistemice crescute la metabolitul activ beclometazonă-17-monopropionat (de 200 ori mai mare decât concentrația plasmatică estimată la pacienți). În plus, în studiile efectuate la animale, s-a observat creșterea duratei de gestație și parturiție, efect atribuit acțiunii tocolitice cunoscute a beta<sub>2</sub>-simpatomimeticelor.

Aceste efecte au fost observate în cazurile în care concentrațiile plasmatică de formoterol erau mai mici decât valorile estimate la pacienții tratați cu dipropionat de beclometazonă/formoterol.

Studiile privind genotoxicitatea efectuate cu dipropionat de beclometazonă/formoterol în combinație nu indică un potențial mutagenic. Nu au fost efectuate studii privind carcinogenitatea utilizând

combinația propusă. Cu toate acestea, datele provenite din studiile la animale raportate pentru componentele individuale nu sugerează niciun risc posibil de carcinogenitate la om.

Datele preclinice referitoare la propulsorul HFA-134a, fără CFC, nu relevă niciun risc special pentru om pe baza studiilor convenționale de siguranță farmacologică, toxicitate după doze repetate, genotoxicitate, potențial carcinogen și toxicitate asupra funcției de reproducere.

## **6. PROPRIETĂȚI FARMACEUTICE**

### **6.1 Lista excipienților**

Norfluran (HFA-134a)

Etanol anhidru

Acid clorhidric

### **6.2 Incompatibilități**

Nu este cazul.

### **6.3 Perioada de valabilitate**

21 luni

### **6.4 Precauții speciale pentru păstrare**

Înainte de eliberarea către pacient:

A se păstra la frigider la 2°C - 8°C timp de maxim 18 luni.

După eliberarea din farmacie:

A se păstra la temperaturi sub 25°C timp de maxim 3 luni.

Flaconul conține un lichid presurizat. A nu se expune la temperaturi peste 50°C. A nu se perfora flaconul.

### **6.5 Natura și conținutul ambalajului**

Soluția de inhalat este conținută într-un flacon presurizat din aluminiu de 19 ml, închis cu o valvă dozatoare și introdus într-un dispozitiv de administrare din plastic polipropilenic, cu indicator de doze prevăzut cu o piesă bucală și cu un capac de protecție din plastic.

Mărimi de ambalaj:

1 flacon presurizat care asigură 120 doze sau

2 flacoane presurizate care asigură câte 120 doze fiecare

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

### **6.6 Precauții speciale pentru eliminarea reziduurilor <și alte instrucțiuni de manipulare>**

Pentru farmaciști

Notăți pe ambalaj data la care ați distribuit inhalatorul pacientului.

Asigurați-vă că între data distribuirii și data expirării tipărită pe ambalaj este o perioadă de minim 3 luni.

#### Eliminare

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

#### **7. DEȚINĂTORUL AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ**

Cipla Europe NV  
De Keyserlei 58-60 box 19  
Antwerp, 2018  
Belgia

#### **8. NUMĂRUL(ELE) AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ**

15309/2024/01-02

#### **9. DATA PRIMEI AUTORIZĂRI SAU A REÎNNOIRII AUTORIZAȚIEI**

Data primei autorizări: februarie 2024

#### **10. DATA REVIZUIRII TEXTULUI**

Februarie 2024