



## RIASSUNTO DELLE CARATTERISTICHE DEL PRODOTTO

### 1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE

BECLOMETASONE E FORMOTEROLO DOC Generici 100 microgrammi /6 microgrammi per erogazione, soluzione pressurizzata per inalazione

### 2. COMPOSIZIONE QUALITATIVA E QUANTITATIVA

Ogni erogazione predosata (dalla valvola dosatrice) contiene:

100 microgrammi di beclometasone dipropionato e 6 microgrammi di formoterolo fumarato diidrato.

Questo equivale ad una dose inalata (dal boccaglio), di 84.6 microgrammi di beclometasone dipropionato e 5.0 microgrammi di formoterolo fumarato diidrato.

Eccipiente con effetto noto:

Questo medicinale contiene 6,9 microgrammi di alcol (etanolo, anidro) per erogazione (dalla valvola dosatrice).

Per l'elenco completo degli eccipienti, vedere paragrafo 6.1.

### 3. FORMA FARMACEUTICA

Soluzione pressurizzata per inalazione

Soluzione da incolore a giallastra.

### 4. INFORMAZIONI CLINICHE

#### 4.1 Indicazioni terapeutiche

Asma

BECLOMETASONE E FORMOTEROLO DOC Generici è indicato nel trattamento regolare dell'asma quando l'uso di un prodotto di associazione (corticosteroide per via inalatoria e beta-2-agonista a lunga durata d'azione) è appropriato:

- in pazienti non adeguatamente controllati con corticosteroidi per via inalatoria e beta-2-agonisti per via inalatoria a rapida azione usati "al bisogno"

oppure

- in pazienti che sono già adeguatamente controllati sia con corticosteroidi per via inalatoria sia con beta-2-agonisti a lunga durata d'azione.

Broncopneumopatia Cronica Ostruttiva (BPCO)

Trattamento sintomatico di pazienti con BPCO grave (FEV1 < 50% del valore normale previsto) e anamnesi di riacutizzazioni ripetute, con presenza di sintomi significativi nonostante la terapia regolare con broncodilatatori a lunga durata d'azione.

#### 4.2 Posologia e modo di somministrazione

Posologia

**ASMA**

BECLOMETASONE E FORMOTEROLO DOC Generici non è indicato per il trattamento iniziale dell'asma. Il dosaggio dei componenti di BECLOMETASONE E FORMOTEROLO DOC Generici varia da paziente a paziente e deve essere adattato in relazione alla gravità della malattia. Ciò deve essere preso in considerazione non solo quando si inizia il trattamento con l'associazione, ma anche quando il dosaggio viene modificato. Se un paziente dovesse aver bisogno di una combinazione di dosi diverse da quelle disponibili con l'associazione fissa, si devono prescrivere le dosi appropriate di beta<sub>2</sub>-agonisti e/o corticosteroidi in inalatori separati.

Il beclometasone dipropionato presente in BECLOMETASONE E FORMOTEROLO DOC Generici è caratterizzato da una distribuzione di particelle extrafini tale da determinare un effetto più potente rispetto alle formulazioni di beclometasone dipropionato con una distribuzione di particelle non extrafini (100 microgrammi di beclometasone dipropionato extrafine in BECLOMETASONE E FORMOTEROLO DOC Generici sono equivalenti a 250 microgrammi di beclometasone dipropionato in formulazioni non extrafine). Pertanto, la dose giornaliera totale di beclometasone dipropionato somministrata mediante BECLOMETASONE E FORMOTEROLO DOC Generici deve essere inferiore alla dose giornaliera totale di beclometasone dipropionato somministrata mediante una formulazione di beclometasone dipropionato non extrafine.

Si deve tenere conto di questo quando un paziente passa da una formulazione di beclometasone dipropionato non extrafine a BECLOMETASONE E FORMOTEROLO DOC Generici; la dose di beclometasone dipropionato deve essere inferiore e sarà necessario adattarla alle necessità individuali del paziente.

Ci sono due modalità di trattamento:

- A.** Terapia di mantenimento: BECLOMETASONE E FORMOTEROLO DOC Generici è assunto come trattamento di mantenimento regolare con un altro broncodilatatore a rapida azione da utilizzarsi al bisogno.
- B.** Terapia di mantenimento e al bisogno: BECLOMETASONE E FORMOTEROLO DOC Generici è assunto sia come trattamento di mantenimento regolare sia al bisogno in risposta ai sintomi dell'asma.

#### **A. Terapia di mantenimento**

Ai pazienti si deve consigliare di avere sempre a disposizione l'altro broncodilatatore a rapida azione per l'uso al bisogno.

Dosaggio raccomandato per adulti dai 18 anni in su:

Una o due inalazioni due volte al giorno.

La dose giornaliera massima è di 4 inalazioni.

#### **B. Terapia di mantenimento e al bisogno**

I pazienti assumono una dose giornaliera di mantenimento di BECLOMETASONE E FORMOTEROLO DOC Generici e inoltre assumono BECLOMETASONE E FORMOTEROLO DOC Generici al bisogno in risposta ai sintomi dell'asma. Ai pazienti si deve consigliare di avere sempre BECLOMETASONE E FORMOTEROLO DOC Generici disponibile per l'uso al bisogno.

La terapia di mantenimento e al bisogno con BECLOMETASONE E FORMOTEROLO DOC Generici si deve prendere in considerazione specialmente per i pazienti con:

- controllo inadeguato dell'asma e necessità di un farmaco al bisogno;
- esacerbazioni dell'asma che hanno richiesto, in passato, un intervento medico.

Nei pazienti che assumono frequentemente un alto numero di inalazioni al bisogno di BECLOMETASONE E FORMOTEROLO DOC Generici è necessario uno stretto monitoraggio degli eventi avversi correlati alla dose.

Dosaggio raccomandato per adulti dai 18 anni in su:

La dose di mantenimento raccomandata è di 1 inalazione due volte al giorno (una inalazione al mattino ed una inalazione alla sera).

Se necessario i pazienti devono assumere una ulteriore inalazione, al bisogno, in risposta ai sintomi. Se i sintomi persistono dopo alcuni minuti, deve essere assunta un'ulteriore inalazione.

La dose massima giornaliera è di 8 inalazioni.

Ai pazienti che necessitano un uso frequente giornaliero di inalazioni al bisogno deve essere fortemente raccomandato di richiedere un parere medico. Si deve procedere ad una rivalutazione della loro condizione asmatica e la loro terapia di mantenimento deve essere riconsiderata.

#### **Dosaggio raccomandato per bambini e adolescenti al di sotto di 18 anni:**

La sicurezza e l'efficacia di BECLOMETASONE E FORMOTEROLO DOC Generici nei bambini e negli adolescenti di età inferiore ai 18 anni non sono state stabilite. Sono disponibili dati di utilizzo di BECLOMETASONE E FORMOTEROLO DOC Generici nei bambini tra i 5 e gli 11 anni di età e negli adolescenti tra i 12 ed i 17 anni, descritti ai paragrafi 4.8, 5.1 e 5.2, ma non possono essere fornite raccomandazioni sulla posologia.

I pazienti devono essere controllati regolarmente dal medico, in modo da garantire che il dosaggio di BECLOMETASONE E FORMOTEROLO DOC Generici rimanga ottimale e che sia modificato solo su consiglio del medico. Il dosaggio deve essere aggiustato alla dose più bassa sufficiente a mantenere un efficace controllo dei sintomi.

Una volta ottenuto il controllo dei sintomi con il dosaggio più basso raccomandato, allora come fase successiva si può provare la somministrazione del solo corticosteroide inalatorio.

I pazienti devono essere avvisati di assumere BECLOMETASONE E FORMOTEROLO DOC Generici tutti i giorni, anche quando sono asintomatici.

#### **BPCO**

Dosaggio raccomandato per adulti dai 18 anni in su:

Due inalazioni due volte al giorno.

#### Gruppi speciali di pazienti:

Non occorre modificare il dosaggio nei pazienti anziani. Non ci sono dati disponibili sull'uso di BECLOMETASONE E FORMOTEROLO DOC Generici in pazienti con compromissione renale o epatica. (vedere paragrafo 5.2).

#### Modo di somministrazione

Per uso inalatorio

Per assicurare una corretta somministrazione del medicinale, un medico o un altro operatore sanitario deve mostrare al paziente come utilizzare correttamente l'inalatore.

L'uso corretto dell'inalatore pre-dosato pressurizzato è essenziale per il successo del trattamento.

Si deve avvertire il paziente di leggere attentamente il foglio illustrativo e seguire le istruzioni per l'uso in esso descritte.

L'inalatore di BECLOMETASONE E FORMOTEROLO DOC Generici è provvisto di un contadosi sulla parte anteriore dell'erogatore, che indica il numero di dosi rimaste. Per la confezione da 120 erogazioni, ogni volta che il paziente preme la bomboletta, viene erogata una dose di medicinale ed il contadosi scala quindi di un numero ma il numero di dosi rimanenti viene visualizzato nella finestra del contadosi ad intervalli di 20 (per es. 120, 100, 80, ecc.). I pazienti devono essere avvertiti di non far cadere l'inalatore, poiché ciò può causare l'attivazione della numerazione a scalare del contadosi.

#### *Verifica del funzionamento dell'inalatore*

Prima di usare l'inalatore per la prima volta il paziente deve spruzzare tre erogazioni a vuoto mentre se l'inalatore non è stato usato per 14 giorni o più, il paziente deve spruzzare una erogazione a vuoto, per assicurarsi che l'inalatore funzioni correttamente. Quando si usa l'inalatore per la prima volta, nella finestra del contadosi deve apparire il numero 120.

Quando possibile i pazienti devono stare in piedi o seduti in posizione eretta nel momento in cui effettuano l'inalazione.

#### *Uso dell'inalatore*

1. I pazienti devono rimuovere il cappuccio di protezione dal boccaglio e controllare che il boccaglio sia pulito e privo di polvere e sporcizia o di qualsiasi altro oggetto estraneo.
2. I pazienti devono espirare il più lentamente e profondamente possibile.
3. I pazienti devono tenere la bomboletta verticalmente, con il corpo dell'erogatore rivolto verso l'alto e mettere il boccaglio tra le labbra ben chiuse senza addentare il boccaglio.
4. I pazienti devono inspirare lentamente e profondamente attraverso la bocca e, contemporaneamente all'inspirazione, devono premere sulla parte alta dell'inalatore per erogare una dose.
5. I pazienti devono trattenere il respiro il più a lungo possibile e alla fine devono allontanare l'inalatore dalla bocca ed espirare lentamente. I pazienti non devono espirare nell'inalatore.

Per l'erogazione di un'ulteriore dose, i pazienti devono mantenere l'inalatore in posizione verticale per circa mezzo minuto e ripetere i passaggi da 2 a 5.

**IMPORTANTE:** I pazienti non devono eseguire i passaggi da 2 a 5 troppo velocemente.

Dopo l'uso, chiudere con il cappuccio di protezione e controllare il contadosi.

I pazienti devono essere avvertiti di procurarsi un nuovo inalatore quando il contadosi mostra il numero 20. Devono interrompere l'uso dell'inalatore quando il contadosi mostra il numero 0, poiché la quantità di medicinale rimasta nel dispositivo potrebbe non essere sufficiente per erogare una dose completa.

Se dopo l'inalazione si osserva una nebbia fuoriuscire dall'inalatore oppure dai lati della bocca, la procedura deve essere ripetuta dal passaggio 2.

Per pazienti con una presa debole, può essere più facile tenere l'inalatore con entrambe le mani. Gli indici devono essere posizionati sulla parte superiore dell'inalatore ed entrambi i pollici sulla base dell'inalatore.

Dopo l'inalazione i pazienti devono risciacquare la bocca o fare gargarismi con l'acqua o lavarsi i denti (vedere paragrafo 4.4).

#### *Pulizia*

Occorre avvertire i pazienti di leggere attentamente il Foglio Illustrativo per le istruzioni sulla pulizia. Per la regolare pulizia dell'inalatore, i pazienti devono rimuovere il cappuccio dal boccaglio e asciugare l'interno e l'esterno del boccaglio con un panno asciutto. Non devono rimuovere la bomboletta dall'erogatore e non devono usare acqua o altri liquidi per pulire il boccaglio.

Pazienti che hanno difficoltà nel sincronizzare l'attivazione dell'aerosol con l'atto inspiratorio possono usare il dispositivo spaziatore AeroChamber Plus. Questi pazienti devono essere istruiti dal loro medico, dal farmacista o dall'infermiere sull'uso appropriato e sulla cura del proprio inalatore e spaziatore, e deve essere controllata la loro modalità di assunzione al fine di assicurare una distribuzione ottimale del farmaco inalato nei polmoni. Questo risultato può essere ottenuto dai pazienti che usano AeroChamber Plus effettuando un'inspirazione in modo continuo, lento e profondo attraverso lo spaziatore, senza alcun ritardo tra erogazione ed inalazione.

### **4.3 Controindicazioni**

Ipersensibilità al beclometasone dipropionato, al formoterolo fumarato diidrato o ad uno qualsiasi degli eccipienti elencati al paragrafo 6.1.

### **4.4 Avvertenze speciali e opportune precauzioni d'impiego**

BECLOMETASONE E FORMOTEROLO DOC Generici deve essere usato con cautela (che può includere il monitoraggio) in pazienti con aritmia cardiaca, specialmente nei casi di blocco atrioventricolare di terzo grado e

tachiaritmia (battito cardiaco accelerato e/o irregolare), stenosi aortica subvalvolare idiopatica, miocardiopatia ipertrofica ostruttiva, gravi malattie cardiache, in particolare infarto miocardico acuto, ischemia cardiaca, insufficienza cardiaca congestizia, patologie vascolari occlusive, in particolare arteriosclerosi, ipertensione arteriosa e aneurisma.

Si deve prestare molta attenzione anche quando si trattano pazienti con noto o sospetto prolungamento dell'intervallo QTc, sia congenito che indotto da farmaci (QTc > 0,44 secondi). Il formoterolo stesso può provocare un prolungamento dell'intervallo QTc.

È richiesta cautela anche quando BECLOMETASONE E FORMOTEROLO DOC Generici è utilizzato da pazienti con tireotossicosi, diabete mellito, feocromocitoma ed ipokaliemia non trattata.

La terapia con medicinali  $\beta$ 2-agonisti può provocare, potenzialmente, una grave ipokaliemia. Particolare cautela deve essere posta in pazienti affetti da asma grave poiché questo effetto può essere potenziato dalla ipossia. L'ipokaliemia può anche essere potenziata da trattamenti concomitanti con altri medicinali che possono indurre ipokaliemia, come i derivati xantini, gli steroidi ed i diuretici (vedere paragrafo 4.5). Si raccomanda di usare cautela anche nell'asma instabile, quando possono essere usati alcuni broncodilatatori "al bisogno". Si raccomanda, in questi casi, di monitorare i livelli sierici di potassio.

L'inalazione di formoterolo può causare un aumento dei livelli di glucosio nel sangue. Di conseguenza, nei pazienti diabetici deve essere costantemente monitorata la glicemia.

Se si deve effettuare una anestesia con anestetici alogenati, occorre assicurarsi che BECLOMETASONE E FORMOTEROLO DOC Generici non venga somministrato da almeno 12 ore prima dell'inizio dell'anestesia, dal momento che c'è il rischio di aritmie cardiache.

BECLOMETASONE E FORMOTEROLO DOC Generici deve essere somministrato con cautela in pazienti con tubercolosi polmonare attiva o quiescente, infezioni fungine e virali delle vie respiratorie.

Il trattamento con BECLOMETASONE E FORMOTEROLO DOC Generici non deve essere interrotto bruscamente.

Occorre prestare molta attenzione da parte del medico se il paziente non ritiene il trattamento efficace. L'aumento dell'uso di broncodilatatori "al bisogno" è indice di un peggioramento delle condizioni di base e giustifica una modifica della terapia. Il peggioramento improvviso e progressivo del controllo dell'asma o della BPCO è potenzialmente pericoloso per la vita ed il paziente deve essere urgentemente sottoposto a valutazione medica. Deve essere presa in considerazione la necessità di aumentare la terapia con corticosteroidi, per via inalatoria o per via orale, o iniziare una terapia con antibiotici se si sospetta una infezione.

I pazienti non devono iniziare la terapia con BECLOMETASONE E FORMOTEROLO DOC Generici durante un'esacerbazione oppure se hanno un significativo peggioramento o un deterioramento acuto dell'asma. Durante la terapia con BECLOMETASONE E FORMOTEROLO DOC Generici possono manifestarsi eventi avversi gravi correlati all'asma ed esacerbazioni. Si deve chiedere ai pazienti di continuare il trattamento, ma di ricorrere al consiglio del medico se i sintomi dell'asma permangono non controllati o se peggiorano dopo l'inizio della terapia con BECLOMETASONE E FORMOTEROLO DOC Generici.

Si può manifestare broncospasmo paradossale, con un immediato aumento di respiro sibilante e respirazione rapida dopo la somministrazione. Se si verifica questa situazione occorre somministrare immediatamente per via inalatoria un broncodilatatore ad effetto rapido. BECLOMETASONE E FORMOTEROLO DOC Generici deve essere sospeso immediatamente ed il paziente valutato e sottoposto ad una terapia alternativa, se necessario.

BECLOMETASONE E FORMOTEROLO DOC Generici non deve essere usato come terapia iniziale dell'asma.

Si deve consigliare ai pazienti di tenere sempre a portata di mano il loro broncodilatatore a rapida azione per il trattamento degli attacchi acuti di asma, che può essere sia BECLOMETASONE E FORMOTEROLO DOC Generici (per i pazienti che assumono BECLOMETASONE E FORMOTEROLO DOC Generici come terapia di mantenimento e al bisogno) sia un altro broncodilatatore a rapida azione (per tutti i pazienti che assumono BECLOMETASONE E FORMOTEROLO DOC Generici solo come terapia di mantenimento).

Si deve ricordare ai pazienti di assumere BECLOMETASONE E FORMOTEROLO DOC Generici giornalmente come prescritto, anche quando sono asintomatici. Le inalazioni al bisogno di BECLOMETASONE E FORMOTEROLO DOC Generici devono essere assunte in risposta ai sintomi dell'asma, ma non sono da intendersi per uso profilattico regolare, per esempio prima di un esercizio fisico. Per tale uso si deve prendere in considerazione un altro broncodilatatore ad azione rapida.

Quando i sintomi dell'asma sono sotto controllo, si può prendere in considerazione l'opportunità di ridurre gradualmente la dose di BECLOMETASONE E FORMOTEROLO DOC Generici. È importante controllare regolarmente i pazienti se il trattamento viene ridotto. Si deve usare la più bassa dose efficace di BECLOMETASONE E FORMOTEROLO DOC Generici (vedere paragrafo 4.2).

Si possono presentare effetti sistemici con i corticosteroidi inalatori, in particolare quando prescritti per periodi prolungati e ad alti dosaggi. Questi effetti è molto meno probabile che compaiano con i corticosteroidi inalatori che con quelli orali. I possibili effetti sistemici includono: la sindrome di Cushing, aspetto cushingoide, soppressione surrenalica, riduzione della densità minerale ossea, ritardo della crescita nei bambini e negli adolescenti, cataratta e glaucoma e, più

raramente una serie di effetti psicologici o comportamentali che includono iperattività psicomotoria, disturbi del sonno, ansia, depressione o aggressività (particolarmente nei bambini).

È importante quindi che il paziente sia visitato regolarmente e che la dose di corticosteroide inalatorio sia la più bassa dose possibile con cui viene mantenuto il controllo effettivo dell'asma.

Dati di farmacocinetica a dose singola (vedere paragrafo 5.2) hanno dimostrato che l'uso di beclometasone/formoterolo con il dispositivo spaziatore AeroChamber Plus, se confrontato con l'utilizzo dell'erogatore standard, non aumenta l'esposizione totale sistemica al formoterolo e riduce l'esposizione sistemica al beclometasone-17-monopropionato, mentre c'è un aumento per il beclometasone dipropionato immo modificato che raggiunge la circolazione sistemica attraverso il polmone; comunque, dal momento che l'esposizione totale sistemica di beclometasone dipropionato più il suo metabolita attivo non cambia non aumenta il rischio di effetti sistemici quando si usa beclometasone/formoterolo con il citato dispositivo spaziatore.

L'uso prolungato di alte dosi di corticosteroidi inalatori può causare soppressione surrenale e crisi surrenali acute. I bambini di età inferiore ai 16 anni che assumono/inalano dosi di beclometasone dipropionato più alte di quelle raccomandate possono essere particolarmente a rischio. Le situazioni che possono potenzialmente scatenare delle crisi surrenaliche acute includono traumi, operazioni chirurgiche, infezioni o qualsiasi altro caso che implichi una rapida riduzione del dosaggio. I sintomi che si presentano sono tipicamente vaghi e possono includere anoressia, dolori addominali, perdita di peso, stanchezza, cefalea, nausea, vomito, ipotensione, diminuzione del livello di conoscenza, ipoglicemia e convulsioni. Si deve prendere in considerazione la necessità di una copertura addizionale con corticosteroidi sistemici durante periodi di stress o chirurgia elettiva.

Bisogna prestare attenzione quando si passa alla terapia con BECLOMETASONE E FORMOTEROLO DOC Generici, soprattutto se c'è ragione di credere che la funzionalità surrenalica sia compromessa da una precedente terapia con steroidi sistemici.

Pazienti passati da una terapia con corticosteroidi orali ad una con corticosteroidi inalatori possono rimanere a rischio di un peggioramento della riserva surrenale per un considerevole periodo di tempo. Possono essere a rischio anche pazienti che hanno avuto bisogno, in passato, di alti dosaggi di corticosteroidi in casi di emergenza o che sono stati trattati per un periodo prolungato con alte dosi di corticosteroidi per via inalatoria. La possibilità di una residua compromissione della funzionalità renale deve essere sempre tenuta in considerazione in situazioni di emergenza o in quelle che producono stress, e in tali casi deve essere considerato un appropriato trattamento con corticosteroidi. L'entità della compromissione surrenale può richiedere il consiglio di uno specialista prima di adottare procedure elettive.

#### Polmonite nei pazienti con BPCO

Un aumento dell'incidenza di polmonite, tra cui polmonite che richiede il ricovero in ospedale, è stata osservata in pazienti con BPCO in trattamento con corticosteroidi per via inalatoria. Vi è qualche evidenza di un aumentato rischio di polmonite con l'aumento della dose di steroidi ma questo non è stato dimostrato in maniera conclusiva da tutti gli studi. Non c'è evidenza clinica conclusiva di differenze all'interno della classe circa l'entità del rischio di polmonite tra i corticosteroidi inalatori. I medici devono rimanere vigili per il possibile sviluppo di polmonite nei pazienti con BPCO poiché le manifestazioni cliniche di questo tipo di infezioni si sovrappongono ai sintomi delle riacutizzazioni di BPCO. I fattori di rischio della polmonite in pazienti con BPCO comprendono il fumo, l'età avanzata, il basso indice di massa corporea (BMI) e la BPCO grave.

I pazienti devono risciacquare la bocca o fare gargarismi con acqua o lavarsi i denti dopo aver inalato la dose prescritta per minimizzare il rischio di infezioni di candidosi orofaringea.

BECLOMETASONE E FORMOTEROLO DOC Generici contiene 7 mg di alcol (etanolo) in ogni erogazione (58,14 mg). La quantità nella dose da 58,14 mg di questo medicinale è equivalente a meno di 174 mg (0,22 ml) di birra o 58 mg (0,07 ml) di vino. Questa piccola quantità di alcol in questo medicinale non avrà effetti evidenti.

#### Disturbi visivi

Con l'uso di corticosteroidi sistemici e topici possono essere riferiti disturbi visivi. Se un paziente si presenta con sintomi come visione offuscata o altri disturbi visivi, è necessario considerare il rinvio a un oculista per la valutazione delle possibili cause che possono includere cataratta, glaucoma o malattie rare come la corioretinopatia sierosa centrale (CSCR), che sono state segnalate dopo l'uso di corticosteroidi sistemici e topici.

### **4.5 Interazioni con altri medicinali e altre forme di interazione**

#### Interazioni farmacocinetiche

Il beclometasone dipropionato si metabolizza molto rapidamente tramite le esterasi.

Beclometasone dipende in misura minore dal metabolismo di CYP3A rispetto ad altri corticosteroidi e, in generale interazioni sono improbabili; tuttavia, poiché non può essere esclusa la possibilità di effetti sistemici con l'utilizzo concomitante di forti inibitori del CYP3A (ad esempio ritonavir, cobicistat), si raccomanda di prestare attenzione e di monitorare adeguatamente l'uso di tali agenti.

#### Interazioni farmacodinamiche

Evitare l'utilizzo di beta-bloccanti in pazienti asmatici (inclusi i colliri). Se vengono somministrati beta-bloccanti per ragioni impellenti, l'effetto del formoterolo sarà ridotto o annullato.

D'altra parte, l'uso concomitante di altri medicinali beta-adrenergici, può dar luogo ad effetti potenzialmente additivi, pertanto si richiede cautela nella prescrizione di teofillina o altri beta-adrenergici contemporaneamente al formoterolo.

Il trattamento concomitante con chinidina, disopiramide, procainamide, fenotiazine, antiistaminici, inibitori delle monoaminossidasi e antidepressivi triciclici può causare un prolungamento dell'intervallo QTc e aumentare il rischio di aritmie ventricolari.

Inoltre, L-dopa, L-tiroxina, ossitocina ed alcool possono alterare la tolleranza cardiaca nei confronti dei beta-2 simpaticomimetici.

Il trattamento concomitante con inibitori delle monoaminossidasi, inclusi medicinali con proprietà simili come furazolidone e procarbazine, possono causare reazioni ipertensive.

C'è un elevato rischio di aritmie in pazienti sottoposti simultaneamente ad anestesia con idrocarburi alogenati.

Il trattamento concomitante con derivati xantini, steroidi o diuretici può potenziare un possibile effetto di ipokaliemia dei beta2-agonisti (vedere paragrafo 4.4).

In pazienti trattati con glucosidi digitalici, una ipokaliemia può incrementare la predisposizione alle aritmie.

BECLOMETASONE E FORMOTEROLO DOC Generici contiene una piccola quantità di etanolo. Esiste una teorica possibilità di interazione in pazienti particolarmente sensibili che assumono disulfiram o metronidazolo.

#### **4.6 Fertilità, gravidanza e allattamento**

Non vi è né esperienza né vi sono dati sulla sicurezza del propellente norflurano (HFA134a) durante la gravidanza o l'allattamento negli esseri umani. Tuttavia, gli studi sugli effetti di HFA134a sulla funzione riproduttiva e lo sviluppo embriofetale negli animali non hanno evidenziato effetti avversi clinicamente rilevanti.

##### Fertilità

Non ci sono dati negli esseri umani. In studi su animali, su ratti, la presenza di beclometasone dipropionato a dosi elevate nella combinazione è stata associata a una riduzione della fertilità femminile e della embriotossicità (vedere paragrafo 5.3).

##### Gravidanza

Non vi sono dati clinici rilevanti sull'uso di BECLOMETASONE E FORMOTEROLO DOC Generici in donne in gravidanza. Studi nell'animale con l'associazione di beclometasone dipropionato e formoterolo hanno evidenziato segni di tossicità sulla sfera riproduttiva dopo elevata esposizione sistemica (vedere paragrafo 5.3 Dati preclinici di sicurezza). A causa dell'effetto tocolitico dei beta2-simpaticomimetici occorre avere particolare cautela durante il travaglio. Non è raccomandato l'uso di formoterolo durante la gravidanza ed in particolare alla fine della gravidanza o durante il travaglio a meno che non esista nessuna (e più sicura) altra alternativa disponibile.

BECLOMETASONE E FORMOTEROLO DOC Generici deve essere usato durante la gravidanza solamente se i benefici attesi superano i potenziali rischi.

##### Allattamento

Non ci sono dati clinici rilevanti sull'uso di beclometasone/formoterolo nell'allattamento nella specie umana. Nonostante non ci siano dati ottenuti da esperimenti su animali, è ragionevole ritenere che il beclometasone dipropionato sia secreto nel latte materno, come altri corticosteroidi.

Non è noto se il formoterolo passi nel latte materno, ma è stato ritrovato nel latte di animali.

La somministrazione di BECLOMETASONE E FORMOTEROLO DOC Generici durante l'allattamento deve essere presa in considerazione solo nei casi in cui i benefici attesi superino i potenziali rischi.

#### **4.7 Effetti sulla capacità di guidare veicoli e sull'uso di macchinari**

È improbabile che BECLOMETASONE E FORMOTEROLO DOC Generici influenzi la capacità di guidare veicoli o di usare macchinari.

#### **4.8 Effetti indesiderati**

Poiché BECLOMETASONE E FORMOTEROLO DOC Generici contiene beclometasone dipropionato e formoterolo fumarato diidrato, le reazioni avverse attese per tipo e gravità sono quelle associate a ciascuno dei due componenti. Non vi è incidenza di eventi avversi aggiuntivi in seguito alla somministrazione concomitante dei due principi attivi.

Gli effetti indesiderati associati al beclometasone dipropionato ed al formoterolo, somministrati sia come associazione fissa (BECLOMETASONE E FORMOTEROLO DOC Generici) che come singoli componenti, sono riportati di seguito, elencati per classificazione per organi e sistemi.

Le frequenze sono così definite:

molto comune ( $\geq 1/10$ ), comune ( $\geq 1/100$ ,  $< 1/10$ ), non comune ( $\geq 1/1.000$ ,  $< 1/100$ ), raro ( $\geq 1/10.000$ ,  $< 1/1.000$ ), molto raro ( $\leq 1/10.000$ ) e non nota (la frequenza non può essere definita sulla base dei dati disponibili).

Le reazioni avverse comuni e non comuni risultano dai dati degli studi clinici condotti in pazienti asmatici e con BPCO.

Classificazione per organi e sistemi	Reazione avversa	Frequenza
Infezioni ed infestazioni	Faringite, candidiasi orale, polmonite* (nei pazienti con BPCO)	Comune
	Influenza, infezione fungina orale, candidiasi orofaringea, candidiasi esofagea, candidiasi vulvovaginale, gastroenterite, sinusite, rinite	Non comune
Patologie del sistema emolinfopoietico	Granulocitopenia	Non comune
	Trombocitopenia	Molto raro
Disturbi del sistema immunitario	Dermatite allergica	Non comune
	Reazioni di ipersensibilità quali eritema, edema delle labbra, della faccia, degli occhi e della faringe	Molto raro
Patologie endocrine	Soppressione surrenale	Molto raro
Disturbi del metabolismo e della nutrizione	Ipokaliemia, iperglicemia	Non comune
Disturbi psichiatrici	Irrequietezza	Non comune
	Iperattività psicomotoria, disturbi del sonno, ansia, depressione, aggressività, disturbi di comportamento (prevalentemente nei bambini)	Non nota
Patologie del sistema nervoso	Cefalea	Comune
	Tremore, vertigini	Non comune
Patologie dell'occhio	Glaucoma, cataratta	Molto raro
	Visione offuscata (vedere anche il paragrafo 4.4)	Non nota
Patologie dell'orecchio e del labirinto	Otosalpingite	Non comune
Patologie cardiache	Palpitazioni, intervallo QT corretto dell'elettrocardiogramma prolungato, modificazione dell'elettrocardiogramma, tachicardia, tachiaritmia, fibrillazione atriale*	Non comune
	Extrasistoli ventricolari, angina pectoris	Raro
Patologie vascolari	Iperemia, rossore	Non comune
Patologie respiratorie, toraciche e mediastiniche	Disfonia	Comune
	Tosse, tosse produttiva, irritazione della gola, crisi asmatica	Non comune
	Broncospasmo paradossoso	Raro
	Dispnea, esacerbazione dell'asma	Molto raro
Patologie gastrointestinali	Diarrea, bocca secca, dispepsia, disfagia, sensazione di bruciore alle labbra, nausea, disgeusia	Non comune
Patologie della cute e del tessuto sottocutaneo	Prurito, rash, iperidrosi, orticaria	Non comune
	Angioedema	Raro
Patologie del sistema muscoloscheletrico e del tessuto connettivo	Spasmi muscolari, mialgia	Non comune
	Ritardo di crescita in bambini e adolescenti	Molto raro
Patologie renali e urinarie	Nefrite	Raro
Patologie sistemiche e condizioni relative alla sede di somministrazione	Edema periferico	Molto raro
Esami diagnostici	Proteina C-reattiva aumentata, conta delle piastrine aumentata, acidi grassi liberi aumentati, insulina ematica aumentata, corpi chetonici ematici aumentati, cortisolo diminuito*	Non comune
	Pressione arteriosa aumentata, pressione arteriosa ridotta	Raro
	Densità ossea ridotta	Molto raro

\* È stato riportato un caso non serio di polmonite in un paziente trattato con beclometasone/formoterolo in uno studio clinico *pivotal* condotto in pazienti con BPCO. Altre reazioni avverse osservate con beclometasone/formoterolo in studi clinici relativi alla BPCO sono state: riduzione del cortisolo ematico e fibrillazione atriale.

Come per altre terapie inalatorie, si può manifestare broncospasmo paradossoso (vedere paragrafo 4.4).

Tra le reazioni avverse osservate, quelle tipicamente associate al formoterolo sono: ipokaliemia, cefalea, tremore, palpitazioni, tosse, spasmi muscolari e prolungamento dell'intervallo QTc.

Le reazioni avverse tipicamente associate al beclometasone dipropionato sono: infezioni orali fungine, candidosi orale, disfonia, irritazione della gola.

La disfonia e la candidosi possono essere alleviate con gargarismi o sciacquandosi la bocca con acqua o lavandosi i denti dopo aver usato il prodotto. La candidosi sintomatica può essere trattata con una terapia antimicotica topica mentre si continua il trattamento con BECLOMETASONE E FORMOTEROLO DOC Generici.

Gli effetti sistemici dei corticosteroidi inalatori (ad esempio il beclometasone dipropionato) possono verificarsi in particolar modo quando si somministrano alte dosi del medicinale per lunghi periodi di tempo, e possono comprendere: soppressione surrenale, diminuzione della densità minerale ossea, ritardo della crescita in bambini e adolescenti, cataratta e glaucoma (vedere paragrafo 4.4).

Si possono verificare anche reazioni di ipersensibilità che includono rash, orticaria, prurito, eritema ed edema ad occhi, viso, labbra e gola.

In uno studio della durata di 12 settimane su pazienti asmatici adolescenti, il profilo di sicurezza di beclometasone dipropionato e formoterolo fumarato non è risultato differente rispetto a quello del beclometasone dipropionato somministrato in monoterapia.

Beclometasone dipropionato e formoterolo fumarato nella formulazione sperimentale per uso pediatrico, 50/6 microgrammi/dose di beclometasone dipropionato e formoterolo fumarato, somministrato a pazienti asmatici di età compresa tra i 5 e gli 11 anni per 12 settimane, ha mostrato un profilo di sicurezza simile a quello di formulazioni già autorizzate e commercializzate dei singoli agenti beclometasone dipropionato e formoterolo.

Tuttavia, la stessa formulazione pediatrica beclometasone dipropionato e formoterolo fumarato 50/6 microgrammi, somministrata per 2 settimane a bambini asmatici tra i 5 e gli 11 anni, non ha dimostrato la non-inferiorità rispetto alla combinazione estemporanea di formoterolo e beclometasone dipropionato commercializzati come agenti singoli in termini di ridotto tasso di crescita della gamba.

#### Segnalazione delle reazioni avverse sospette

La segnalazione delle reazioni avverse sospette che si verificano dopo l'autorizzazione del medicinale è importante, in quanto permette un monitoraggio continuo del rapporto beneficio/rischio del medicinale. Agli operatori sanitari è richiesto di segnalare qualsiasi reazione avversa sospetta tramite il sistema nazionale di segnalazione all'indirizzo <https://www.aifa.gov.it/content/segnalazioni-reazioni-avverse>.

## **4.9 Sovradosaggio**

In pazienti asmatici sono state studiate dosi per inalazione di beclometasone/formoterolo fino a dodici erogazioni cumulative (per un totale di 1200 microgrammi di beclometasone dipropionato e di 72 microgrammi di formoterolo). Questi trattamenti cumulativi non hanno provocato anomalie sui segni vitali, né reazioni avverse particolarmente serie o gravi.

Dosi eccessive di formoterolo possono determinare effetti che sono tipici degli agonisti beta-2 adrenergici: nausea, vomito, cefalea, tremore, sonnolenza, palpitazioni, tachicardia, aritmia ventricolare, prolungamento dell'intervallo QTc, acidosi metabolica, ipokaliemia, iperglicemia.

In caso di sovradosaggio di formoterolo, è indicato un trattamento di sostegno e sintomatico. Nei casi più gravi è necessario il ricovero ospedaliero. Si può prendere in considerazione l'uso di beta bloccanti cardioselettivi, ma solo con estrema cautela perché possono provocare broncospasmo. Il potassio sierico deve essere monitorato.

Inalazioni acute di beclometasone dipropionato a dosaggi maggiori di quelli raccomandati possono comportare una soppressione temporanea della funzione surrenale. In questo caso non sono necessarie azioni di emergenza, in quanto la funzione surrenale viene ripristinata in pochi giorni, come è stato verificato dalle rilevazioni di cortisolo plasmatico. In questi pazienti il trattamento deve essere continuato con dosi sufficienti per il controllo dell'asma.

Sovradosaggio cronico di beclometasone dipropionato inalatorio: rischio di soppressione surrenale (vedere paragrafo 4.4). Può essere necessario un monitoraggio della riserva surrenale. Il trattamento deve essere continuato con un dosaggio sufficiente per controllare l'asma.

## **5. PROPRIETÀ FARMACOLOGICHE**

### **5.1 Proprietà farmacodinamiche**

Categoria farmacoterapeutica: medicinali per le malattie ostruttive delle vie aeree, Adrenergici, Inalanti; Adrenergici in combinazione con corticosteroidi o altri farmaci, esclusi. anticolinergici  
Codice ATC: R03 AK08

#### Meccanismo d'azione ed effetti farmacodinamici

BECLOMETASONE E FORMOTEROLO DOC Generici contiene beclometasone dipropionato e formoterolo. Questi due principi attivi hanno meccanismi di azione diversi. Come per altre associazioni di corticosteroidi inalatori e beta2-agonisti, si osservano effetti additivi relativamente alla riduzione delle esacerbazioni asmatiche.



### *Beclometasone dipropionato*

Il beclometasone dipropionato somministrato per via inalatoria, alle dosi raccomandate, è dotato di attività antiinfiammatoria tipica dei glucocorticoidi a livello del polmone, con conseguente riduzione dei sintomi e delle esacerbazioni dell'asma, con meno effetti avversi rispetto alla somministrazione sistemica dei corticosteroidi.

### *Formoterolo*

Il formoterolo è un agonista selettivo beta-2-adrenergico che produce il rilassamento della muscolatura liscia bronchiale in pazienti con ostruzioni reversibili delle vie respiratorie. L'effetto broncodilatatore insorge rapidamente, entro 1-3 minuti dopo l'inalazione, ed ha una durata di 12 ore dopo una singola dose.

### ASMA

#### Efficacia clinica della terapia di mantenimento con BECLOMETASONE E FORMOTEROLO DOC Generici

L'aggiunta di formoterolo al beclometasone dipropionato, negli studi clinici condotti in pazienti adulti, ha migliorato i sintomi dell'asma e la funzionalità polmonare ed ha ridotto le esacerbazioni.

In uno studio della durata di 24 settimane, l'effetto di beclometasone/formoterolo sulla funzionalità polmonare è risultato almeno uguale a quello dell'associazione estemporanea di beclometasone dipropionato e formoterolo ed è risultato superiore a quello del solo beclometasone dipropionato.

#### Efficacia clinica della terapia di mantenimento e al bisogno con BECLOMETASONE E FORMOTEROLO DOC Generici

Uno studio clinico per gruppi paralleli della durata di 48 settimane che ha coinvolto 1701 pazienti asmatici, ha confrontato l'efficacia di beclometasone/formoterolo somministrato come terapia di mantenimento (1 inalazione due volte al giorno) e terapia al bisogno (fino ad un totale di 8 inalazioni al giorno) a quella di beclometasone/formoterolo somministrato come terapia di mantenimento (1 inalazione due volte al giorno) più salbutamolo al bisogno, in pazienti adulti con asma non controllato da moderato a grave. I risultati hanno dimostrato che beclometasone/formoterolo usato come terapia di mantenimento e terapia al bisogno ha significativamente prolungato il tempo di comparsa della prima grave esacerbazione (\*) rispetto a beclometasone/formoterolo usato come terapia di mantenimento più salbutamolo al bisogno ( $p < 0,001$  sia per la popolazione ITT che PP). La frequenza di gravi esacerbazioni asmatiche per paziente/anno, è apparsa significativamente ridotta nel gruppo in terapia di mantenimento e terapia al bisogno rispetto al gruppo trattato con salbutamolo: rispettivamente 0,1476 vs 0,2239 (riduzione statisticamente significativa:  $p < 0,001$ ). I pazienti nel gruppo trattato con beclometasone/formoterolo come terapia di mantenimento e al bisogno hanno raggiunto un miglioramento clinicamente rilevante nel controllo dell'asma. Il numero medio di inalazioni/giorno di farmaco al bisogno e la percentuale di pazienti che ha fatto ricorso al farmaco al bisogno sono diminuiti in modo analogo in entrambi i gruppi.

Nota\*: come grave esacerbazione si intende un deterioramento delle condizioni asmatiche tale da richiedere l'ospedalizzazione o un trattamento d'emergenza, o che richiede l'impiego di steroidi sistemici per più di 3 giorni.

In un altro studio clinico, una singola dose di beclometasone/formoterolo 100/6 microgrammi ha indotto un rapido effetto broncodilatatore ed un rapido sollievo dai sintomi della dispnea, simili a quelli ottenuti con salbutamolo 200 microgrammi/dose in pazienti asmatici quando viene utilizzato il test di provocazione con la metacolina per indurre broncocostrizione.

#### Popolazione pediatrica

In uno studio della durata di 12 settimane condotto su pazienti asmatici adolescenti, beclometasone dipropionato e/formoterolo fumarato 100/6 microgrammi non si è dimostrato superiore al beclometasone dipropionato somministrato in monoterapia, né in termini di parametri di funzionalità polmonare (endpoint primario: variazione del PEF pre-dose del mattino, rispetto al valore basale), né in termini di variabili secondarie di efficacia, né in termini di endpoint clinici.

L'effetto broncodilatatore di una singola dose della formulazione pediatrica di beclometasone dipropionato e formoterolo fumarato 50/6 microgrammi per dose, somministrata con lo spaziatore Aerochamber Plus a bambini asmatici di età compresa tra i 5 e gli 11 anni, è stato valutato in confronto con l'associazione estemporanea di beclometasone dipropionato e formoterolo fumarato disponibili in commercio. La non-inferiorità di beclometasone dipropionato e formoterolo fumarato 50/6 microgrammi in termini di media del FEV1 valutata per 12 ore dopo la somministrazione mattutina è stata dimostrata poiché il limite inferiore di confidenza dell'IC al 95% della differenza media ponderata è risultato essere pari a -0,047 L, e quindi superiore rispetto al limite prestabilito di non-inferiorità pari a -0,1 L.

Beclometasone dipropionato e formoterolo fumarato, nella formulazione pediatrica 50/6 microgrammi per erogazione, somministrato con Aerochamber Plus a bambini asmatici di età compresa tra i 5 e gli 11 anni per un periodo di 12 settimane, non ha dimostrato superiorità rispetto a beclometasone dipropionato in monoterapia e ha fallito nel dimostrare la non-inferiorità rispetto alla combinazione estemporanea di beclometasone dipropionato e formoterolo fumarato in termini di parametri di funzionalità polmonare (end-point primario: variazione del FEV1 pre-dose del mattino).

#### BPCO

In due studi della durata di 48 settimane condotti in pazienti con BPCO grave (30%  $< FEV1^a < 50%$ ) sono stati valutati gli effetti sulla funzionalità polmonare e sul tasso di esacerbazione (definito come cicli di corticosteroidi orali e/o cicli di antibiotici e/o di ospedalizzazioni).

Uno studio *pivotal* ha mostrato un significativo miglioramento della funzionalità polmonare (endpoint primario variazione del FEV1 predose) in confronto a formoterolo dopo 12 settimane di trattamento (differenza media aggiustata tra beclometasone/formoterolo e formoterolo: 69 ml), così come ad ogni visita clinica durante l'intero periodo di trattamento (48 settimane).

Lo studio ha dimostrato che il numero medio di esacerbazioni per paziente/anno (tasso di esacerbazione, endpoint co-primario) era ridotto in modo statisticamente significativo con beclometasone/formoterolo rispetto al trattamento con formoterolo (tasso medio aggiustato 0,80 rispetto a 1, 12 nel gruppo trattato con formoterolo, rapporto aggiustato 0,72,  $p < 0,001$ ) nell'arco delle 48 settimane di trattamento in un totale di 1199 pazienti con BPCO grave.

Inoltre, beclometasone/formoterolo ha prolungato in modo statisticamente significativo il periodo di insorgenza della prima esacerbazione rispetto al formoterolo. La superiorità di beclometasone/formoterolo (medicinale originator) nei confronti di formoterolo è stata confermata anche in termini di tasso di esacerbazione nei sottogruppi di pazienti trattati (circa il 50% in ogni braccio di trattamento) o meno con Tiotropio Bromuro come farmaco concomitante.

L'altro studio *pivotal*, che era uno studio a tre bracci di trattamento, randomizzato, a gruppi paralleli condotto in 718 pazienti, ha confermato la superiorità di beclometasone/formoterolo rispetto al trattamento con formoterolo in termini di variazione del FEV1 pre-dose alla fine del trattamento (48 settimane) e ha dimostrato la non-inferiorità di beclometasone/formoterolo rispetto all'associazione a dose fissa budesonide/formoterolo per lo stesso parametro.

## 5.2 Proprietà farmacocinetiche

È stata confrontata l'esposizione sistemica ai principi attivi beclometasone dipropionato e formoterolo, nell'associazione fissa beclometasone/formoterolo, con quella dei singoli componenti.

In uno studio di farmacocinetica condotto su volontari sani trattati con una singola dose di beclometasone/formoterolo associazione fissa (4 puff di 100/6 microgrammi) o una singola dose di beclometasone dipropionato CFC (4 puff di 250 microgrammi) e formoterolo HFA (4 puff di 6 microgrammi), l'AUC del principale metabolita attivo del beclometasone dipropionato (beclometasone-17-monopropionato) e la sua massima concentrazione plasmatica sono risultati inferiori del 35% e del 19%, rispettivamente, dopo la somministrazione dell'associazione fissa, rispetto alla formulazione di beclometasone dipropionato CFC non extra fine, a differenza del tasso di assorbimento che si presenta più rapido (0,5 contro 2 ore) con l'associazione fissa rispetto al beclometasone dipropionato in formulazione non extra fine CFC da solo.

Per il formoterolo, la massima concentrazione plasmatica è risultata simile dopo la somministrazione dell'associazione fissa o dell'associazione estemporanea e l'assorbimento sistemico è leggermente superiore dopo la somministrazione di beclometasone/formoterolo rispetto all'associazione estemporanea.

Non c'è evidenza di una interazione farmacocinetica o farmacodinamica (sistemica) tra beclometasone dipropionato e formoterolo.

In uno studio condotto su volontari sani l'uso del dispositivo spaziatore AeroChamber Plus ha incrementato la distribuzione polmonare del metabolita attivo del beclometasone dipropionato, il beclometasone 17 monopropionato e del formoterolo del 41 % e 45% rispettivamente, in confronto all'uso dell'erogatore standard. L'esposizione sistemica totale era immutata per formoterolo, ridotta del 10% per il beclometasone 17-monopropionato ed aumentata per il beclometasone dipropionato immodificato.

Uno studio di deposizione polmonare condotto in pazienti con BPCO stabile, volontari sani e pazienti asmatici, ha dimostrato che in media il 33% della dose nominale viene depositata nei polmoni dei pazienti con BPCO rispetto al 34% dei soggetti sani e al 31 % dei pazienti asmatici. I livelli di esposizione plasmatica per il beclometasone 17-monopropionato e il formoterolo sono risultati comparabili nei tre gruppi nel corso delle 24 ore successive all'inalazione. L'esposizione totale al beclometasone dipropionato era superiore nei pazienti con BPCO rispetto all'esposizione osservata nei pazienti asmatici e nei volontari sani.

### Popolazione pediatrica

In uno studio di farmacocinetica a singola dose (4 somministrazioni da 100/6 microgrammi), beclometasone dipropionato e formoterolo fumarato, se somministrato a pazienti adolescenti asmatici di età compresa tra i 12 e i 17 anni, non si è dimostrato bioequivalente rispetto alla combinazione estemporanea di beclometasone dipropionato e formoterolo extrafini. Questo risultato si è dimostrato indipendente dall'uso di uno spaziatore (AeroChamber Plus).

Nel caso di non utilizzo di uno spaziatore, i dati disponibili indicano un picco di concentrazione plasmatica del corticosteroide inalato da beclometasone dipropionato e /formoterolo fumarato inferiore rispetto alla combinazione estemporanea (stima puntuale dei rapporti delle medie geometriche ponderate per Cmax del beclometasone 17-monopropionato [B17MP] = 84,38%, IC al 90% da 70,22 a 101,38).

Quando beclometasone dipropionato e formoterolo fumarato è stato utilizzato con lo spaziatore, il picco di concentrazione plasmatica di formoterolo è aumentato di circa il 68% rispetto alla combinazione estemporanea (stima puntuale dei rapporti delle medie geometriche ponderate per Cmax = 168,41, IC al 90% da 138,2 a 205,2).

Il significato clinico di queste differenze non è noto nel caso di uso cronico.

L'esposizione sistemica totale al formoterolo ( $AUC_{0-t}$ ) è risultata equivalente a quella della combinazione estemporanea, indipendentemente dall'utilizzo dello spaziatore. Per il beclometasone 17-monopropionato, l'equivalenza è stata

dimostrata solo quando lo spaziatore non era utilizzato, mentre l'IC al 90% dell' $AUC_{0-t}$  è risultato leggermente al di fuori dell'intervallo di confidenza quando era usato lo spaziatore (stima puntuale dei rapporti delle medie geometriche ponderate 89,63%, IC da 79,93 a 100,50).

Beclometasone dipropionato e formoterolo fumarato utilizzato senza lo spaziatore negli adolescenti ha prodotto un'esposizione sistemica totale ( $AUC_{0-t}$ ) inferiore per il beclometasone 17-monopropionato ed equivalente per il formoterolo rispetto a quanto osservato negli adulti. Inoltre, il picco di concentrazione plasmatica ( $C_{max}$ ) per entrambe le sostanze è risultato inferiore negli adolescenti rispetto a quello negli adulti.

In uno studio farmacocinetico a singola dose, beclometasone dipropionato e formoterolo fumarato, nella formulazione pediatrica sperimentale da 50/6 microgrammi per erogazione, somministrato con Aerochamber Plus, non è risultato bioequivalente alla combinazione estemporanea di beclometasone dipropionato e formoterolo quando somministrato a bambini asmatici tra i 5 e gli 11 anni di età. I risultati dello studio indicano una più bassa  $AUC_{0-t}$  e un più basso picco di concentrazione plasmatica del componente corticosteroidico inalato da beclometasone dipropionato e formoterolo fumarato 50/6 rispetto all'associazione estemporanea (stima puntuale dei rapporti delle medie geometriche ponderate per l' $AUC$  del beclometasone 17-monopropionato = 81 %, IC al 90% da 69,7 a 94,8;  $C_{max}$  = 82%, IC al 90% da 70,1 a 94,7). L'esposizione sistemica totale al formoterolo ( $AUC_{0-t}$ ) è risultata equivalente a quella dell'associazione estemporanea, mentre la  $C_{max}$  è risultata leggermente più bassa per beclometasone dipropionato e formoterolo fumarato 50/6 se confrontata con l'associazione estemporanea (stima puntuale dei rapporti delle medie geometriche ponderate = 92%, IC al 90% da 78 a 108).

#### Beclometasone dipropionato

Il beclometasone dipropionato è un profarmaco con una debole affinità di legame al recettore dei glucocorticoidi, che viene idrolizzato tramite le esterasi a metabolita attivo beclometasone-17-monopropionato, che ha una più potente attività topica antiinfiammatoria rispetto al profarmaco beclometasone dipropionato.

#### Assorbimento, distribuzione e biotrasformazione

Il beclometasone dipropionato inalato è assorbito rapidamente attraverso i polmoni; prima dell'assorbimento viene largamente trasformato nel suo metabolita attivo, il beclometasone-17-monopropionato, tramite le esterasi che si trovano in parecchi tessuti. La disponibilità sistemica del metabolita attivo ha origine dai polmoni (36%) e dall'assorbimento gastrointestinale della dose deglutita. La biodisponibilità del beclometasone dipropionato deglutito è trascurabile, tuttavia, la conversione pre-sistemica a beclometasone-17-monopropionato determina un assorbimento del 41 % come metabolita attivo.

All'aumentare della dose inalata l'esposizione sistemica aumenta in modo approssimativamente lineare.

La biodisponibilità assoluta per l'inalazione è circa il 2% e il 62% della dose nominale per il beclometasone dipropionato non modificato e per il beclometasone-17-monopropionato, rispettivamente.

In seguito a somministrazione endovenosa, la distribuzione di beclometasone dipropionato e del suo metabolita attivo è caratterizzata da una alta clearance plasmatica (rispettivamente 150 e 120L/ora), con un piccolo volume di distribuzione allo steady state per il beclometasone dipropionato (20L) ed una più estesa distribuzione tissutale per il suo metabolita attivo (424L).

Il legame alle proteine plasmatiche è moderatamente elevato.

#### Eliminazione

L'escrezione fecale è la principale via di eliminazione del beclometasone dipropionato, essenzialmente come metaboliti polari. L'escrezione renale del beclometasone dipropionato e dei suoi metaboliti è trascurabile. L'emivita terminale di eliminazione è di 0.5 ore e di 2.7 ore per il beclometasone dipropionato e per il beclometasone-17-monopropionato, rispettivamente.

#### Popolazioni speciali

Non è stata studiata la farmacocinetica del beclometasone dipropionato in pazienti con compromissione renale ed epatica, tuttavia dal momento che il beclometasone dipropionato è sottoposto ad un rapido metabolismo da parte delle esterasi presenti nel fluido intestinale, nel siero, nei polmoni e nel fegato, per dare origine ai prodotti più polari beclometasone-21-monopropionato, beclometasone-17-monopropionato e beclometasone, la farmacocinetica e il profilo di sicurezza del beclometasone dipropionato non devono essere modificati dalla compromissione epatica.

Poiché né il beclometasone dipropionato, né i suoi metaboliti sono stati rintracciati nelle urine, non si prevede un aumento di esposizione sistemica in pazienti con funzionalità renale compromessa.

#### Formoterolo

##### Assorbimento e distribuzione

Dopo l'inalazione, il formoterolo viene assorbito sia dai polmoni che dal tratto gastrointestinale.

La frazione di dose inalata che viene deglutita dopo somministrazione con un inalatore pre-dosato (MDI) può variare tra il 60% e il 90%.

Almeno il 65% della dose deglutita è assorbita dal tratto gastrointestinale. Il picco di concentrazione plasmatica del farmaco non modificato viene raggiunto tra 0.5 e 1 ora dopo la somministrazione orale. Il legame del formoterolo alle proteine plasmatiche è del 61-64% con un 34% di legame all'albumina.

Non c'è saturazione di legame nei valori di concentrazione raggiunti alle dosi terapeutiche. L'emivita di eliminazione calcolata dopo la somministrazione orale è di 2-3 ore.

L'assorbimento di formoterolo in seguito ad inalazione di dosi da 12 a 96 microgrammi di formoterolo fumarato è lineare.

#### Biotrasformazione

Il formoterolo è ampiamente metabolizzato, principalmente mediante coniugazione diretta del gruppo idrossilico fenolico. Il coniugato con l'acido glucuronico è inattivo.

La seconda via principale coinvolge la O-demetilazione seguita dalla coniugazione del gruppo 2- idrossilico fenolico. Gli isoenzimi del citocromo P450 CYP2D6, CYP2C19 e CYP2C9 sono coinvolti nella O-demetilazione del formoterolo. Il fegato è il sito primario di metabolizzazione. Il formoterolo non inibisce gli enzimi del CYP450 alle concentrazioni terapeuticamente rilevanti.

#### Eliminazione

L'escrezione cumulativa urinaria del formoterolo, in seguito ad una singola inalazione da un inalatore di polvere, aumenta in modo lineare nel range di dosi dai 12 ai 96 microgrammi. In media, l'8% e il 25% della dose viene escreta come formoterolo immutato e formoterolo totale, rispettivamente. In base alle concentrazioni plasmatiche misurate dopo l'inalazione di una singola dose di 120 microgrammi in 12 volontari sani, l'emivita di eliminazione terminale media è risultata di 1 O ore. Gli enantiomeri (RR) e (SS) rappresentano circa il 40% e il 60% del medicinale immutato escreto attraverso l'urina, rispettivamente. Il rapporto relativo dei due enantiomeri rimane costante alle dosi studiate, e non è stato osservato accumulo relativo di un enantiomero rispetto all'altro dopo dose ripetuta.

Dopo somministrazione orale (dai 40 agli 80 microgrammi), in volontari sani, è stata ritrovata nell'urina una quantità dal 6% al 10% della dose come medicinale immutato; fino all'8% della dose è stato recuperato sotto forma di glucuronide.

Il 67% della dose orale di formoterolo è escreto nell'urina (principalmente sotto forma di metaboliti) e il rimanente nelle feci. La clearance renale del formoterolo è pari a 150 ml/min.

#### Popolazioni speciali

Compromissione epatica/renale: la farmacocinetica del formoterolo non è stata studiata in pazienti con compromissione epatica o renale, tuttavia, poiché il formoterolo è eliminato principalmente tramite metabolismo epatico, ci si può attendere un'aumentata esposizione nei pazienti affetti da grave cirrosi epatica.

### **5.3 Dati preclinici di sicurezza**

Negli studi effettuati sugli animali trattati con beclometasone dipropionato e formoterolo, in associazione o separatamente, è stata osservata una tossicità associata prevalentemente ad un'esagerata attività farmacologica. Tali effetti sono correlati all'attività immunosoppressiva del beclometasone dipropionato e ai ben noti effetti cardiovascolari del formoterolo, evidenti principalmente nel cane. Non si sono riscontrati né aumenti di tossicità né risultati inaspettati con la somministrazione dell'associazione.

Studi sulla riproduzione nei ratti hanno dimostrato effetti dose-dipendenti.

La combinazione è stata associata ad una ridotta fertilità femminile e tossicità embriofetale. Dosaggi elevati di corticosteroidi negli animali gravidi causano anomalie dello sviluppo fetale, inclusi palatoschisi e ritardo della crescita intra-uterina, ed è probabile che gli effetti osservati con l'associazione beclometasone dipropionato/formoterolo siano dovuti al beclometasone dipropionato. Questi effetti sono stati riscontrati solo ad una elevata esposizione sistemica al metabolita attivo beclometasone-17-monopropionato (200 volte i livelli plasmatici attesi nei pazienti). Inoltre, negli studi sugli animali sono stati evidenziati un incremento della durata della gestazione e del parto, effetto attribuibile alla ben nota azione tocolitica dei beta-2-simpaticomimetici. Questi effetti sono stati notati quando i livelli di formoterolo nel plasma materno erano al di sotto di quelli attesi in pazienti trattati con beclometasone/formoterolo.

Studi di genotossicità condotti con l'associazione beclometasone dipropionato/formoterolo non indicano un potenziale mutageno. Non sono stati effettuati studi sulla cancerogenicità dell'associazione proposta. Comunque, negli animali i dati noti per i singoli componenti non suggeriscono potenziali rischi di cancerogenicità nell'uomo.

Dati preclinici sul propellente HFA-134a privo di CFC non rivelano particolari rischi per l'uomo sulla base di studi convenzionali sulla farmacologia di sicurezza, tossicità ripetuta, genotossicità, potenziale cancerogeno e tossicità riproduttiva.

## **6. INFORMAZIONI FARMACEUTICHE**

### **6.1 Elenco degli eccipienti**

Etanolo anidro

Acqua per preparazioni iniettabili

Acido maleico  
Norflurano (HFC 134a)

## 6.2 Incompatibilità

Non applicabile

## 6.3 Validità

21 mesi.

Validità prima della dispensazione: 18 mesi

Validità dopo prima apertura: 3 mesi

## 6.4 Precauzioni particolari per la conservazione

### Confezione singola da 120 dosi:

Prima della dispensazione al paziente: Conservare in frigorifero (2°C – 8°C) in posizione verticale per un massimo di 18 mesi.

Dopo dispensazione: Non conservare a temperatura superiore a 25 °C per un massimo di tre mesi.

### Confezione doppia da 120 dosi:

Prima della dispensazione al paziente: Conservare in frigorifero (2°C – 8°C) in posizione verticale

Dopo dispensazione: Il paziente deve essere informato che entrambi i contenitori devono essere conservati in posizione verticale in frigorifero (2-8°C) fino al momento dell'uso.

Una volta aperto, il contenitore, può essere conservato a temperatura ambiente e utilizzato per un massimo di 3 mesi o fino alla data di scadenza indicata sulla confezione e sull'etichetta, a seconda di quale evento si verifichi per primo.

Il contenitore contiene del liquido sotto pressione. Non esporre a temperature superiori ai 50°C. Non forare il contenitore.

## 6.5 Natura e contenuto del contenitore

La formulazione è contenuta in un contenitore di alluminio trattato con polimerizzazione fluorocarbonica (FCP) chiuso con una valvola dosatrice. Il contenitore è inserito in un erogatore in plastica bianca con cappuccio antipolvere in plastica di colore rosa. L'erogatore è dotato di un indicatore di dose integrato, che conta con precisione ogni erogazione e visualizza ogni 20 erogazioni.

Confezioni:

1 contenitore sotto pressione che fornisce 120 erogazioni equivalenti a 9,3 g di soluzione per inalazione.

2 contenitori sotto pressione, ognuno che fornisce 120 erogazioni equivalenti a 9,3 g di soluzione per inalazione.

È possibile che non tutte le confezioni siano commercializzate.

## 6.6 Precauzioni particolari per lo smaltimento e la manipolazione

Per le farmacie:

Annotare la data della dispensazione al paziente sulla confezione.

Assicurarsi che vi sia un periodo di almeno 3 mesi tra la data di dispensazione al paziente e la data di scadenza stampata sulla confezione.

## 7. TITOLARE DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

DOC Generici Srl - Via Turati 40, 20121 Milano – Italia

## 8. NUMERO(I) DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

050213014 - 100 microgrammi/6 microgrammi/erogazione soluzione pressurizzata per inalazione - 1 contenitore sotto pressione in FCP/AL da 9,3 g/120 erogazioni con valvola dosatrice

050213026 - 100 microgrammi/6 microgrammi/erogazione soluzione pressurizzata per inalazione - 2 contenitori sotto pressione in fcp/al da 9,3 g/120 erogazioni con valvola dosatrice

## 9. DATA DELLA PRIMA AUTORIZZAZIONE/RINNOVO DELL'AUTORIZZAZIONE

Data della prima autorizzazione: marzo 2023

## 10. DATA DI REVISIONE DEL TESTO

Luglio 2023