

FICHA TÉCNICA

1. NOMBRE DEL MEDICAMENTO

Bibecfo 200 microgramos/6 microgramos/pulsación, solución para inhalación en envase a presión.

2. COMPOSICIÓN CUALITATIVA Y CUANTITATIVA

Cada dosis medida (ex-válvula) contiene:

200 microgramos de dipropionato de beclometasona y 6 microgramos de fumarato de formoterol dihidrato. Esto equivale a una dosis liberada (ex-pulsador) de 169,2 microgramos de dipropionato de beclometasona y 5,0 microgramos de fumarato de formoterol dihidrato.

Excipientes con efecto conocido:

Este medicamento contiene 9 mg de alcohol (etanol) por pulsación (ex-válvula). Para consultar la lista completa de excipientes, ver sección 6.1.

3. FORMA FARMACÉUTICA

Solución para inhalación en envase a presión.
La solución es de incolora a amarillenta.

4. DATOS CLÍNICOS

4.1. Indicaciones terapéuticas

Bibecfo está indicado para el tratamiento regular del asma cuando la administración de una combinación (un corticosteroide y un agonista beta₂ de acción prolongada por vía inhalatoria) sea apropiada:

- pacientes insuficientemente controlados con corticosteroides inhalados y agonistas beta₂ de acción rápida administrados ‘a demanda’, o
- pacientes adecuadamente controlados con corticosteroides inhalados y agonistas beta₂ de acción prolongada.

Bibecfo está indicado en pacientes adultos.

4.2. Posología y forma de administración

Posología

Bibecfo no está destinado para el tratamiento inicial del asma. La dosis de los componentes de Bibecfo debe ser individualizada y ajustarse a la gravedad de la enfermedad. Esto debe tenerse en cuenta no solo cuando se inicie el tratamiento con una combinación de fármacos, sino también cuando se ajuste la dosis. Si un paciente precisa una combinación de dosis distintas a las contenidas en este inhalador combinado, deben prescribirse dosis apropiadas de agonistas β_2 y/o corticosteroides en inhaladores separados.

El dipropionato de beclometasona en Bibecfo se caracteriza por una distribución de tamaño de partículas extrafinas, con lo que su efecto es más potente que el de las formulaciones de dipropionato de beclometasona con una distribución de tamaño de partículas no extrafinas (100 microgramos de

dipropionato de beclometasona extrafino en este medicamento equivalen a 250 microgramos de dipropionato de beclometasona en una formulación no extrafina). Por consiguiente, la dosis diaria total de dipropionato de beclometasona administrada en este medicamento debe ser inferior a la dosis diaria total de dipropionato de beclometasona administrada en una formulación de dipropionato de beclometasona no extrafina.

Esto debe tenerse en cuenta cuando un paciente que ha estado recibiendo una formulación no extrafina de dipropionato de beclometasona se cambie a este medicamento; la dosis de dipropionato de beclometasona debería ser inferior y deberá ajustarse a las necesidades específicas de cada paciente.

Recomendaciones posológicas para adultos a partir de los 18 años:

Dos inhalaciones dos veces al día.

La dosis diaria máxima es 4 inhalaciones.

Bibecfo 200/6 microgramos solo debe usarse como tratamiento de mantenimiento. Está disponible una concentración menor (Bibecfo 100/6 microgramos) que puede usarse como tratamiento de mantenimiento y para el alivio de los síntomas.

Debe aconsejarse a los pacientes que tengan siempre disponible su broncodilatador de acción rápida por separado para su uso como medicación de rescate.

El médico debe evaluar periódicamente a los pacientes para que la dosis administrada de Bibecfo sea la óptima y solo se modifique por prescripción médica. Deberá ajustarse la dosis a la mínima necesaria para mantener un control eficaz de los síntomas. Cuando el control a largo plazo de los síntomas se mantenga con la dosis mínima recomendada, el siguiente paso podría ser probar con el corticosteroide inhalado en monoterapia. Bibecfo 200/6 microgramos **no debe usarse para reducir paulatinamente la dosis del tratamiento**; para eso, está disponible una concentración menor del componente dipropionato de beclometasona en el mismo inhalador (Bibecfo 100/6 microgramos).

Debe advertirse a los pacientes que se administren Bibecfo cada día, incluso en periodo asintomáticos.

Recomendaciones posológicas para niños y adolescentes menores de 18 años

Bibecfo 200/6 microgramos no se debe utilizar en niños y adolescentes menores de 18 años.

Grupos especiales de pacientes:

No es necesario ajustar la dosis en pacientes de edad avanzada. No se dispone de datos sobre el empleo de beclometasona/formoterol en pacientes con insuficiencia renal o hepática (ver sección 5.2).

Forma de administración

Bibecfo es para uso por vía inhalatoria.

Para garantizar la correcta administración del medicamento, el médico u otro profesional sanitario deberá indicar al paciente cómo utilizar el inhalador. El uso correcto del inhalador dosificador en envase a presión es básico para que el tratamiento sea satisfactorio. Se debe aconsejar al paciente que lea el prospecto detenidamente y que siga las instrucciones de uso proporcionadas en dicho prospecto.

El inhalador Bibecfo dispone de un contador de dosis en la base del dispositivo, que muestra cuantas dosis quedan. Cada vez que el paciente presiona el dispositivo, una pulsación de medicamento se libera y el contador descuenta una dosis. Los pacientes deben saber que no deben dejar caer el dispositivo ya que esto podría provocar que descontara el contador.

Comprobación del inhalador

Antes de usar el inhalador por primera vez, o si no se ha usado durante 14 días o más, el paciente debe realizar una descarga al aire para garantizar el correcto funcionamiento del inhalador.

Tras la comprobación del inhalador por primera vez, el contador debe indicar 120.

Uso del inhalador:

Si el inhalador ha estado expuesto a frío intenso, saque el recipiente fuera de la boquilla y caliéntelo con las manos durante unos minutos antes de usarlo. No lo caliente nunca con medios artificiales.

Siempre que sea posible, los pacientes deben estar de pie o sentados en posición erguida al inhalar.

1. El paciente debe retirar el capuchón protector de la boquilla y comprobar que está limpia, es decir, que no haya restos de polvo, suciedad u otras partículas extrañas.
2. El paciente debe espirar tan lenta y profundamente como sea posible.
3. El paciente debe mantener el recipiente en posición vertical con el cuerpo hacia arriba y colocar la boquilla entre los labios sin morder la boquilla.
4. Al mismo tiempo, el paciente debe inspirar lenta y profundamente por la boca. Justo al empezar a inspirar, debe presionar la parte superior del inhalador para liberar una dosis.
5. El paciente debe aguantar la respiración tanto tiempo como pueda y, finalmente, debe retirar el inhalador de la boca y espirar lentamente. No debe expulsar el aire en el inhalador.

En caso de necesitar otra dosis, el paciente debe mantener el inhalador en posición vertical durante aproximadamente medio minuto y repetir los pasos del 2 al 5.

IMPORTANTE: el paciente no debe realizar los pasos del 2 al 5 demasiado rápido.

Tras su uso, el paciente debe volver a colocar el capuchón protector del inhalador y revisar el contador de dosis.

Se debe avisar al paciente que debe tener otro inhalador de recambio cuando el contador o indicador muestre el número 20. Debe dejar de usar el inhalador cuando el contador marque 0 ya que aunque haya pulsaciones sobrantes en el dispositivo puede que no sean suficientes para tomar la dosis completa.

Si tras la inhalación se observa “una niebla”, ya sea por el inhalador o por la comisura de los labios, debe repetirse el procedimiento desde el paso 2.

En los pacientes que tengan las manos débiles, puede ser más fácil sostener el inhalador con ambas manos. Para ello, es preciso sostener la parte superior del inhalador con ambos dedos índices y la parte inferior con ambos pulgares.

Los pacientes deben enjuagarse la boca o hacer gárgaras con agua o bien cepillarse los dientes después de realizar la inhalación (ver sección 4.4).

Limpieza

Debe indicarse a los pacientes que lean detenidamente el prospecto para obtener instrucciones de limpieza. Para la limpieza regular del inhalador, debe retirarse el capuchón protector de la boquilla y

limpiar el exterior y el interior de la boquilla con un paño seco. **No debe sacar el recipiente presurizado del dispositivo ni utilizar agua ni otros líquidos para limpiar la boquilla.**

Los pacientes que encuentren dificultad en sincronizar la pulsación del inhalador con la inspiración, pueden utilizar el dispositivo espaciador AeroChamber Plus. Su médico, farmacéutico o enfermero/a debe indicarles el uso y cuidado apropiados de su inhalador y espaciador y debe comprobar que la técnica asegura la máxima administración del fármaco inhalado en los pulmones. Los pacientes que usen el dispositivo AeroChamber Plus pueden conseguir esto mediante una respiración continua, lenta y profunda a través del espaciador, sin retraso entre la pulsación y la inhalación.

4.3. Contraindicaciones

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

4.4. Advertencias y precauciones especiales de empleo

Bibecfo debe utilizarse con precaución (lo que puede incluir un seguimiento estricto) en pacientes con arritmias cardíacas, especialmente con bloqueo auriculoventricular de tercer grado y taquiarritmias (latido cardíaco irregular y/o acelerado), estenosis aórtica subvalvular idiopática, miocardiopatía hipertrófica obstructiva, cardiopatía isquémica, insuficiencia cardíaca grave, hipertensión arterial grave y aneurisma.

También debe tenerse precaución al tratar a pacientes con prolongación del intervalo QTc conocida o sospechada, ya sea ésta congénita o inducida por fármacos (QTc > 0,44 segundos). El propio formoterol puede inducir la prolongación del intervalo QTc.

También se requiere precaución al utilizar Bibecfo en pacientes con tirotoxicosis, diabetes mellitus, feocromocitoma e hipopotasemia no tratada.

El tratamiento con agonistas beta₂ puede producir una hipopotasemia potencialmente grave. Se recomienda especial precaución en casos de asma grave, ya que este efecto puede potenciarse con la hipoxia. La hipopotasemia también puede verse potenciada por el tratamiento concomitante con otros medicamentos que pueden inducir hipopotasemia, como derivados de xantina, esteroides y diuréticos (ver sección 4.5). También se recomienda precaución en caso de asma inestable cuando se utilicen varios broncodilatadores como medicación de “rescate”. En estos casos se recomienda controlar los niveles séricos de potasio.

La inhalación de formoterol puede provocar un aumento de los niveles de glucosa en sangre. Por lo tanto, en pacientes con diabetes este parámetro debe controlarse de forma estricta.

Si se planea aplicar anestesia con agentes halogenados, es preciso garantizar que Bibecfo no se haya administrado durante por lo menos en las 12 horas previas al inicio de la anestesia, ya que existe riesgo de arritmias cardíacas.

Al igual que con todos los medicamentos inhalados que contienen corticosteroides, Bibecfo debe administrarse con precaución en pacientes con tuberculosis pulmonar activa o latente, infecciones fúngicas e infecciones víricas de las vías respiratorias.

Se recomienda no interrumpir bruscamente el tratamiento con Bibecfo.

Los pacientes deben consultar con su médico si consideran que el tratamiento no es eficaz. El incremento del uso de broncodilatadores de rescate indica un empeoramiento de la enfermedad subyacente y obliga a reevaluar el tratamiento del asma. Un deterioro repentino y progresivo en el control del asma supone una amenaza potencial para la vida, por lo que el paciente debe buscar atención médica urgente. En estos casos debe considerarse la necesidad de aumentar el tratamiento con corticosteroides, ya sean inhalados o por vía oral, o de administrar un tratamiento antibiótico en caso de que se sospeche una infección.

Los pacientes no deben iniciar el tratamiento con Bibecfo durante una exacerbación o un empeoramiento significativo o agudo del asma. Durante el tratamiento con Bibecfo pueden producirse acontecimientos adversos graves relacionados con el asma y exacerbaciones. Debe indicarse a los pacientes que continúen con el tratamiento, si bien deben solicitar asistencia médica en caso de que los síntomas del asma sigan incontrolados o empeoren tras iniciar el tratamiento con Bibecfo.

Tal como sucede con otros tratamientos por vía inhalatoria, se puede producir un broncoespasmo paradójico con aumento de las sibilancias y la disnea inmediatamente después de la inhalación. Estos síntomas deben tratarse de inmediato con un broncodilatador inhalado de acción rápida. En tal caso, debe interrumpirse el tratamiento con Bibecfo, examinar al paciente e instaurar, si es necesario, un tratamiento alternativo.

Bibecfo no debe utilizarse como tratamiento de primera elección para el asma.

Para el tratamiento de los ataques agudos de asma, debe aconsejarse a los pacientes que tengan siempre disponible su broncodilatador de acción rápida.

Debe recordarse a los pacientes que utilicen beclometasona/formoterol a diario a las dosis prescritas, incluso en periodos asintomáticos.

Una vez los síntomas del asma estén controlados, debe considerarse la reducción gradual de la dosis de beclometasona/formoterol. Es importante que los pacientes se sometan a revisiones periódicas conforme vayan reduciendo el tratamiento. Debe utilizarse la dosis mínima eficaz de Beclometasona/formoterol (está disponible una concentración menor, Beclometasona/formoterol 100 microgramos/6 microgramos, ver también sección 4.2).

Cualquier corticosteroide inhalado puede producir efectos sistémicos, especialmente si se prescriben dosis elevadas durante largos periodos de tiempo. La probabilidad de que estos efectos aparezcan es mucho menor con los corticosteroides inhalados que con los corticosteroides orales. Los posibles efectos sistémicos incluyen: síndrome de Cushing, rasgos cushingoides, supresión de la función suprarrenal, disminución de la densidad mineral ósea, retraso del crecimiento en niños y adolescentes, cataratas, glaucoma y más raramente, distintos efectos psicológicos o de comportamiento tales como hiperactividad psicomotora, trastornos del sueño, ansiedad, depresión o agresividad (especialmente en niños).

Por lo tanto, es importante que el paciente se someta a revisiones periódicas y que se reduzca la dosis de corticosteroides inhalados a la dosis mínima que permita mantener un control eficaz del asma.

Los resultados farmacocinéticos con dosis únicas (ver sección 5.2) han demostrado que el uso de beclometasona/formoterol con el dispositivo espaciador AeroChamber Plus, en comparación con el uso del inhalador estándar, no incrementa la exposición total sistémica a formoterol y reduce la exposición total sistémica a beclometasona-17-monopropionato, mientras que hay un incremento del dipropionato de beclometasona inalterado que llega a la circulación sistémica desde el pulmón; sin embargo, como la exposición total sistémica a dipropionato de beclometasona más su metabolito activo no cambia, no hay un riesgo mayor de efectos sistémicos cuando se usa beclometasona/formoterol con el citado dispositivo espaciador.

El tratamiento prolongado de pacientes con dosis elevadas de corticosteroides inhalados puede dar lugar a supresión de la función suprarrenal y crisis suprarrenales agudas. Los niños menores de 16 años que usen dosis de dipropionato de beclometasona superiores a las recomendadas pueden ser especialmente vulnerables. Los traumatismos, las intervenciones quirúrgicas, las infecciones o cualquier reducción brusca de la dosis constituyen situaciones que potencialmente podrían desencadenar una crisis suprarrenal aguda. Los síntomas que aparecen son normalmente imprecisos y pueden incluir anorexia, dolor abdominal, pérdida de peso, cansancio, cefalea, náuseas, vómitos, hipotensión, nivel bajo de consciencia, hipoglucemia y convulsiones. Durante periodos de estrés o cirugía programada debe considerarse la administración adicional de corticosteroides por vía sistémica.

Debe tenerse precaución cuando se cambie a una pauta con beclometasona/formoterol, especialmente si se sospecha insuficiencia suprarrenal como consecuencia de la administración previa de corticosteroides sistémicos.

Los pacientes que han recibido corticosteroides orales y pasan a la pauta por inhalación continúan en riesgo de sufrir insuficiencia suprarrenal durante un tiempo considerable. En una situación similar de riesgo se encuentran los pacientes que en el pasado hayan recibido dosis elevadas de corticosteroides como medicación de urgencia, o que hayan recibido tratamiento prolongado con dosis elevadas de corticosteroides inhalados. Esta posibilidad residual de insuficiencia deberá tenerse siempre en cuenta en situaciones de emergencia y programadas con probabilidad de producir estrés, por lo que deberá considerarse la instauración de un tratamiento con corticosteroides apropiado. El grado de insuficiencia suprarrenal puede requerir el asesoramiento de un especialista antes de programar una intervención quirúrgica.

Excipientes

Este medicamento contiene 9 mg de alcohol (etanol) por pulsación. La cantidad de alcohol que contiene este medicamento es equivalente a menos de 1 ml de cerveza o 1 ml de vino. La pequeña cantidad de alcohol que contiene este medicamento no produce ningún efecto perceptible.

Debe indicarse a los pacientes que se enjuaguen la boca o hagan gárgaras con agua o bien que se cepillen los dientes después de cada inhalación a fin de minimizar el riesgo de infección orofaríngea por candidas.

Alteraciones visuales

Se pueden producir alteraciones visuales con el uso sistémico y tópico de corticosteroides. Si un paciente presenta síntomas como visión borrosa u otras alteraciones visuales, se debe consultar con un oftalmólogo para que evalúe las posibles causas, que pueden ser cataratas, glaucoma o enfermedades raras como coriorretinopatía serosa central (CRSC), que se ha notificado tras el uso de corticosteroides sistémicos y tópicos.

4.5. Interacción con otros medicamentos y otras formas de interacción

Interacciones farmacocinéticas

El dipropionato de beclometasona experimenta un metabolismo muy rápido, mediado por las enzimas esterazas.

La beclometasona es menos dependiente del metabolismo CYP3A que algunos otros corticosteroides y, por lo general, las interacciones son poco probables; no obstante, no puede descartarse la posibilidad de que se produzcan reacciones sistémicas con el uso concomitante de inhibidores potentes de CYP3A (por ejemplo, ritonavir, cobicistat) y, por tanto, se recomienda precaución y un control adecuado con el uso de estos fármacos.

Interacciones farmacodinámicas

Los betabloqueantes pueden debilitar o inhibir el efecto de formoterol. Por ello, si por motivos imperativos es necesario administrar betabloqueantes (incluidos colirios), beclometasona/formoterol no se debe administrar al mismo tiempo excepto por motivos que lo requieran.

Por otra parte, el uso concomitante de otros fármacos β -adrenérgicos puede tener efectos potencialmente aditivos, por lo que se requiere precaución al prescribir teofilina u otros fármacos β -adrenérgicos de forma concomitante con formoterol.

El tratamiento concomitante con quinidina, disopiramida, procainamida, fenotiazinas, antihistamínicos, inhibidores de la monoaminoxidasa y antidepresivos tricíclicos puede prolongar el intervalo QTc y aumentar el riesgo de arritmias ventriculares.

Asimismo, la levodopa, la levotiroxina, la oxitocina y el alcohol pueden reducir la tolerancia cardíaca a los fármacos beta₂-simpaticomiméticos.

La administración concomitante de inhibidores de la monoaminoxidasa, incluidos los fármacos con propiedades similares como la furazolidona y la procarbazona, puede provocar reacciones de hipertensión.

Existe un riesgo elevado de arritmias en pacientes que reciben anestesia concomitante con hidrocarburos halogenados.

El tratamiento concomitante con derivados de xantina, esteroides o diuréticos puede potenciar un posible efecto hipopotasémico de los agonistas beta₂ (ver sección 4.4.). La hipopotasemia puede aumentar el riesgo de arritmias en pacientes tratados con glucósidos digitálicos.

Excipientes

Este medicamento contiene una pequeña cantidad de etanol. Existe un potencial teórico de interacción en pacientes especialmente sensibles que tomen disulfiram o metronidazol.

4.6. Fertilidad, embarazo y lactancia

Fertilidad

No hay datos en humanos. En estudios con animales en ratas, la presencia de dipropionato de beclometasona a dosis altas en la combinación se asoció con una reducción de la fertilidad femenina y embriotoxicidad (ver sección 5.3).

Embarazo

No hay experiencia ni datos de seguridad en humanos durante el embarazo y la lactancia con el propelente HFA-134a. Sin embargo, los estudios sobre el efecto del HFA-134a en la función reproductora y en el desarrollo embrionario en animales no han revelado efectos adversos clínicamente relevantes.

No se dispone de datos clínicos relevantes sobre el uso de este medicamento en mujeres embarazadas. Los estudios realizados con animales, en los que se administró una combinación de dipropionato de beclometasona y formoterol, mostraron indicios de toxicidad en la reproducción después de una elevada exposición sistémica (ver sección 5.3). Debido a las acciones tocolíticas de los agentes β_2 -simpaticomiméticos, se requiere un especial cuidado en la fase previa al parto. No se recomienda la administración de formoterol durante el embarazo, en especial al final del embarazo o durante el parto, salvo que no exista otra alternativa establecida (más segura).

Este medicamento sólo debería utilizarse durante el embarazo cuando los beneficios previstos superen los riesgos potenciales.

Lactancia

No se dispone de datos clínicos relevantes sobre el uso de beclometasona/formoterol durante la lactancia en humanos.

Aunque no se dispone de estudios en animales, parece razonable asumir que el dipropionato de beclometasona se excreta en la leche, como sucede con otros corticosteroides.

Se desconoce si el formoterol pasa a la leche materna en humanos, aunque se ha detectado en la leche de animales en período de lactancia.

La administración de beclometasona/formoterol en mujeres en período de lactancia sólo debe considerarse cuando los beneficios previstos superen los riesgos potenciales.

Se debe tomar la decisión de interrumpir la lactancia o interrumpir/abstenerse del tratamiento con beclometasona/formoterol, teniendo en cuenta el beneficio de la lactancia para el niño y el beneficio del tratamiento para la mujer.

4.7. Efectos sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas

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

4.8. Reacciones adversas

Puesto que Bibecfo contiene dipropionato de beclometasona y fumarato de formoterol dihidrato, es de esperar que aparezcan reacciones adversas de naturaleza y gravedad similares a las atribuidas a cada uno de los compuestos. No se han observado reacciones adversas adicionales tras la administración simultánea de los dos compuestos.

Las reacciones adversas que se han asociado con la combinación en dosis fijas de dipropionato de beclometasona y formoterol y con los agentes por separado se indican a continuación, según la clasificación por órganos y sistemas de MedDRA. Las diferentes frecuencias se definen como: muy frecuentes ($\geq 1/10$), frecuentes ($\geq 1/100$ y $< 1/10$), poco frecuentes ($\geq 1/1.000$ y $< 1/100$), raras ($\geq$

1/10.000 y $< 1/1.000$) y muy raras ($\leq 1/10.000$) y desconocidas (no pueden estimarse a partir de los datos disponibles).

Las reacciones adversas frecuentes y poco frecuentes se obtuvieron a partir de los datos de ensayos clínicos en pacientes asmáticos y con EPOC.

Clasificación por órganos y sistemas	Reacción adversa	Frecuencia
Infecciones e infestaciones	Faringitis, candidiasis oral	Frecuentes
	Gripe, infección fúngica oral, candidiasis orofaríngea, candidiasis esofágica, candidiasis vulvovaginal, gastroenteritis, sinusitis, rinitis, neumonía*	Poco frecuentes
Trastornos de la sangre y del sistema linfático	Granulocitopenia	Poco frecuente
	Trombocitopenia	Muy rara
Trastornos del sistema inmunológico	Dermatitis alérgica	Poco frecuente
	Reacciones de hipersensibilidad, como eritema y edema labial, facial, ocular y faríngeo	Muy raras
Trastornos endocrinos	Supresión de la función suprarrenal	Muy rara
Trastornos del metabolismo y de la nutrición	Hipopotasemia, hiperglucemia	Poco frecuentes
Trastornos psiquiátricos	Inquietud	Poco frecuente
	Hiperactividad psicomotora, alteraciones del sueño, ansiedad, depresión, agresividad, cambios del comportamiento (predominantemente en niños)	No conocida
Trastornos del sistema nervioso	Cefalea	Frecuente
	Temblores, mareo	Poco frecuentes
Trastornos oculares	Glaucoma, cataratas	Muy raras
	Visión borrosa (ver también sección 4.4)	No conocida
Trastornos del oído y del laberinto	Otosalpingitis	Poco frecuente

Trastornos cardíacos	Palpitaciones, prolongación del intervalo QT corregido en el electrocardiograma, alteraciones electrocardiográficas, taquicardia, taquiarritmia, fibrilación auricular*	Poco frecuentes
	Extrasístoles ventriculares, angina de pecho	Raras
Trastornos vasculares	Hiperemia, rubor	Poco frecuentes
Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos	Disfonía	Frecuente
	Tos, tos productiva, irritación de garganta, crisis asmáticas, eritema faríngeo	Poco frecuentes
	Broncoespasmo paradójico	Rara
	Disnea, exacerbación del asma	Muy raras
Trastornos gastrointestinales	Diarrea, sequedad de boca, dispepsia, disfagia, sensación de quemazón en los labios, náuseas, disgeusia	Poco frecuentes
Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo	Prurito, erupción, hiperhidrosis, urticaria	Poco frecuentes
	Angioedema	Rara
Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conjuntivo	Espasmos musculares, mialgia	Poco frecuentes
	Retraso del crecimiento en niños y adolescentes	Muy rara
Trastornos renales y urinarios	Nefritis	Rara
Trastornos generales y alteraciones en el lugar de administración	Edema periférico	Muy rara
Exploraciones complementarias	Aumento de proteína C-reactiva, aumento del recuento de plaquetas, aumento de los ácidos grasos libres, aumento de insulina en sangre, aumento de cuerpos cetónicos en sangre, descenso de cortisol en sangre*	Poco frecuentes
	Aumento de la presión arterial	Poco frecuente
	Disminución de la presión arterial	Rara
	Disminución de la densidad mineral ósea	Muy rara

*En un ensayo clínico pivotal en pacientes con EPOC, se notificó un caso no grave de neumonía en un paciente tratado con Beclometasona/formoterol 100 microgramos/6 microgramos. Otras reacciones adversas que se observaron con Beclometasona/formoterol 100 microgramos/6 microgramos en

ensayos clínicos en EPOC fueron: descenso del cortisol en sangre y fibrilación auricular.

Al igual que sucede con otros tratamientos administrados por vía inhalatoria, puede aparecer broncoespasmo paradójico (ver sección 4.4).

De entre las reacciones adversas observadas, las típicamente asociadas a formoterol son: hipopotasemia, cefalea, temblores, palpitaciones, tos, espasmos musculares y prolongación del intervalo QTc.

Las reacciones adversas habitualmente asociadas con la administración de dipropionato de beclometasona son: infecciones fúngicas orales, candidiasis oral, disfonía e irritación de garganta.

La disfonía y la candidiasis pueden aliviarse con gárgaras o el enjuague de la boca con agua, o bien mediante el cepillado de los dientes después de utilizar el producto. La candidiasis sintomática puede tratarse con antifúngicos tópicos, sin necesidad de interrumpir el tratamiento con beclometasona/formoterol.

Los corticosteroides inhalados (p. ej., dipropionato de beclometasona) pueden producir efectos sistémicos, sobre todo si se administran en dosis elevadas durante periodos de tiempo prolongados. Dichos efectos pueden incluir supresión de la función suprarrenal, disminución de la densidad mineral ósea, retraso del crecimiento en niños y adolescentes, cataratas y glaucoma (ver también 4.4).

También pueden producirse reacciones de hipersensibilidad como erupción, urticaria, prurito, eritema y edema ocular, facial, labial y faríngeo.

Notificación de sospechas de reacciones adversas

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

4.9. Sobredosis

Se han estudiado dosis inhaladas de beclometasona/formoterol de hasta doce pulsaciones acumuladas (total dipropionato de beclometasona 1.200 microgramos, formoterol 72 microgramos) en pacientes asmáticos. Los tratamientos acumulados no causaron un efecto anormal en las constantes vitales, y tampoco se observaron acontecimientos adversos serios ni graves.

Las dosis excesivas de formoterol pueden dar lugar a efectos típicos de los agonistas β_2 -adrenérgicos: náuseas, vómitos, dolor de cabeza, temblores, somnolencia, palpitaciones, taquicardia, arritmias ventriculares, prolongación del intervalo QTc, acidosis metabólica, hipopotasemia, hiperglucemia.

En caso de sobredosis de formoterol, se recomienda un tratamiento de soporte y sintomático. Los casos graves deben ser hospitalizados. Puede considerarse el uso de bloqueantes β -adrenérgicos cardiosselectivos, pero únicamente bajo extrema vigilancia ya que el uso de estos fármacos puede provocar broncoespasmo. Deben controlarse los niveles de potasio en suero.

La inhalación aguda de dipropionato de beclometasona en dosis superiores a las recomendadas puede dar

lugar a una supresión temporal de la función suprarrenal. Esto no requiere ninguna acción de emergencia, ya que la función suprarrenal se recupera en unos días, según se verifica en las mediciones de cortisol plasmático. En estos pacientes, debe continuarse el tratamiento a una dosis suficiente para controlar el asma.

La sobredosis crónica de dipropionato de beclometasona por vía inhalatoria conlleva riesgo de supresión de la función suprarrenal (ver sección 4.4.). Puede ser necesario realizar un seguimiento de la reserva suprarrenal. Debe continuarse el tratamiento a una dosis suficiente para controlar el asma.

5. PROPIEDADES FARMACOLÓGICAS

5.1. Propiedades farmacodinámicas

Grupo farmacoterapéutico: Fármacos para enfermedades obstructivas de las vías respiratorias: Adrenérgicos, Inhalantes, Adrenérgicos en combinación con corticosteroides u otros fármacos, excl. anticolinérgicos.

Código ATC: R03AK08

Mecanismo de acción y efectos farmacodinámicos

Este medicamento contiene dipropionato de beclometasona y formoterol. Estos dos principios activos presentan dos mecanismos de acción diferentes. Al igual que con otras combinaciones de corticosteroides y agonistas β_2 , se observan efectos aditivos en cuanto a la reducción de las exacerbaciones asmáticas.

Dipropionato de beclometasona

El dipropionato de beclometasona administrado por vía inhalatoria a las dosis recomendadas tiene una acción antiinflamatoria glucocorticoidea en los pulmones que se traduce en una reducción de los síntomas y de las exacerbaciones del asma, con menos efectos adversos que cuando se administran corticosteroides por vía sistémica.

Formoterol

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

Eficacia clínica y seguridad para beclometasona/formoterol

En ensayos clínicos con adultos, la combinación de formoterol con dipropionato de beclometasona mejoró los síntomas del asma y la función pulmonar y redujo el número de exacerbaciones.

En un estudio de 24 semanas, el efecto de beclometasona/formoterol 100 microgramos/6 microgramos HFA en la función pulmonar fue como mínimo igual al de la combinación en dosis no fijas de dipropionato de beclometasona y formoterol, y mayor que el del dipropionato de beclometasona en monoterapia.

La eficacia de beclometasona/formoterol 200 microgramos/6 microgramos HFA, 2 inhalaciones dos veces

al día, se evaluó en un ensayo pivotal de 12 semanas que comparó el efecto en la función pulmonar frente al tratamiento con dipropionato de beclometasona en monoterapia en pacientes asmáticos no controlados suficientemente con su tratamiento anterior (corticosteroides en dosis altas o combinaciones de corticosteroides en dosis intermedias + LABA). El estudio demostró la superioridad de beclometasona/formoterol 200 microgramos/6 microgramos HFA en comparación con BDP HFA en cuanto al cambio respecto al periodo basal en el PEF matutino medio antes de la dosis (media de la diferencia ajustada 18,53 l).

En un ensayo pivotal de 24 semanas, el perfil de seguridad de beclometasona/formoterol 200 microgramos/6 microgramos HFA, 2 inhalaciones dos veces al día, fue similar al observado con una combinación en dosis fijas aprobada (fluticasona/salmeterol 500 microgramos/50 microgramos, 1 inhalación dos veces al día). No se observó ningún efecto de interés clínico con beclometasona/formoterol 200 microgramos/6 microgramos HFA en el eje hipotálamo-pituitario-suprarrenal (HPS) después de 6 meses de tratamiento. El estudio demostró que tanto beclometasona/formoterol 200 microgramos/6 microgramos como la combinación en dosis fijas aprobada no eran superiores a la formulación de dipropionato de beclometasona con partículas no extrafinas en monoterapia (2000 microgramos/día) en lo que respecta al cambio en el FEV₁ matutino previo a la dosis y el porcentaje de días completos sin síntomas de asma.

5.2. Propiedades farmacocinéticas

Se ha comparado la exposición sistémica a los principios activos dipropionato de beclometasona y formoterol en la combinación en dosis fijas de Beclometasona/formoterol con la exposición a los componentes por separado.

En un estudio farmacocinético realizado en sujetos sanos tratados con una dosis única de la combinación en dosis fijas beclometasona/formoterol (4 pulsaciones de 100 microgramos /6 microgramos) o con una dosis única de dipropionato de beclometasona con CFC (4 pulsaciones de 250 microgramos) y formoterol HFA (4 pulsaciones de 6 microgramos), el área bajo la curva (AUC) del principal metabolito activo del dipropionato de beclometasona (beclometasona-17-monopropionato) y su concentración plasmática máxima fueron, respectivamente, un 35 % y un 19 % inferiores con la combinación en dosis fijas que con la formulación no extrafina de dipropionato de beclometasona con CFC. En cambio, la velocidad de absorción fue mayor con la combinación en dosis fijas que con la formulación no extrafina de dipropionato de beclometasona con CFC en monoterapia (0,5 horas y 2 horas, respectivamente).

Para el formoterol, la concentración plasmática máxima después de la administración de la combinación en dosis fijas y de la combinación de ambos fármacos por separado resultó similar y la exposición sistémica fue ligeramente superior tras de la administración de Beclometasona/formoterol que con la combinación de los dos fármacos por separado.

No existen datos indicativos de interacciones farmacocinéticas o farmacodinámicas (sistémicas) entre el dipropionato de beclometasona y el formoterol.

En un estudio de farmacocinética llevado a cabo en voluntarios sanos con bloqueo mediante carbón activado se demostró que la biodisponibilidad pulmonar de beclometasona-17-monopropionato en la formulación de beclometasona/formoterol 200 microgramos/6 microgramos es proporcional a la dosis frente a la concentración de 100 microgramos /6 microgramos para el AUC únicamente (media del cociente entre la biodisponibilidad sistémica en la formulación de 200/6 y en la concentración de 100

microgramos /6 microgramos igual a 91,63 [intervalo de confianza del 90 %: 83,79; 100,20]).

Para el fumarato de formoterol, la media del cociente entre la biodisponibilidad sistémica en la formulación de 200 microgramos /6 microgramos y en la concentración de 100 microgramos /6 microgramos fue igual a 86,15 (intervalo de confianza del 90 %: 75,94; 97,74).

En otro estudio de farmacocinética llevado a cabo en voluntarios sanos sin bloqueo mediante carbón activado se demostró que la exposición sistémica a beclometasona-17-monopropionato en la formulación de beclometasona/formoterol 200 microgramos /6 microgramos era proporcional a la dosis frente a la concentración de 100 microgramos /6 microgramos (media del cociente entre la biodisponibilidad sistémica en la formulación de 200 microgramos /6 microgramos y en la concentración de 100 microgramos/6 microgramos igual a 89,2 [intervalo de confianza del 90 %: 79,8; 99,7]). La exposición total sistémica del fumarato de formoterol se mantuvo inalterada (media del cociente entre la biodisponibilidad sistémica en la formulación de 200 microgramos /6 microgramos y en la concentración de 100 microgramos /6 microgramos igual a 102,2 [intervalo de confianza del 90 %: 90,4; 115,5]).

En un estudio realizado en voluntarios sanos, el uso de beclometasona/formoterol 200 microgramos /6 microgramos con el espaciador AeroChamber Plus incrementó la llegada al pulmón del metabolito activo de dipropionato de beclometasona, beclometasona-17-monopropionato, y de formoterol en un 25 % y en un 32 %, respectivamente, mientras que la exposición sistémica total disminuyó ligeramente en el caso de beclometasona-17- monopropionato (en un 17 %) y de formoterol (en un 17 %) y se incrementó para el dipropionato de beclometasona inalterado (en un 54 %).

Dipropionato de beclometasona

Dipropionato de beclometasona es un profármaco con una débil afinidad de unión por receptores de glucocorticoides, siendo hidrolizado por enzimas esterases en el metabolito activo beclometasona-17-monopropionato. Dicho metabolito presenta una acción antiinflamatoria tópica más potente que el profármaco dipropionato de beclometasona.

Absorción, distribución y biotransformación

Dipropionato de beclometasona inhalado se absorbe rápidamente en los pulmones, si bien, antes de la absorción, se produce una amplia conversión al metabolito activo beclometasona-17-monopropionato por acción de las enzimas esterases que se encuentran en la mayoría de los tejidos. La disponibilidad sistémica del metabolito activo se deriva de la absorción pulmonar (36 %) y gastrointestinal de la dosis tragada. La biodisponibilidad del dipropionato de beclometasona tragado es insignificante; no obstante, la conversión presistémica en beclometasona-17-monopropionato da lugar a una absorción del 41 % de la dosis como metabolito activo.

Se produce un incremento aproximadamente lineal de la exposición sistémica al aumentar la dosis inhalada.

La biodisponibilidad absoluta tras la inhalación es de aproximadamente el 2 % y el 62 % de la dosis nominal para dipropionato de beclometasona inalterado y beclometasona-17-monopropionato, respectivamente.

Después de una administración intravenosa, la disposición del dipropionato de beclometasona y de su metabolito activo se caracteriza por un aclaramiento plasmático elevado (150 y 120 l/h, respectivamente), con un volumen de distribución reducido en estado de equilibrio para el dipropionato de beclometasona

(20 l) y una distribución tisular mayor para su metabolito activo (424 l).

La unión a proteínas plasmáticas es moderadamente elevada.

Eliminación

La excreción fecal es la vía preferente de eliminación del dipropionato de beclometasona, principalmente en forma de metabolitos polares. La excreción renal del dipropionato de beclometasona y de sus metabolitos es insignificante. La semivida de eliminación terminal es de 0,5 h para dipropionato de beclometasona y de 2,7 h para beclometasona-17-monopropionato.

Poblaciones especiales

La farmacocinética del dipropionato de beclometasona en pacientes con insuficiencia renal o hepática no ha sido estudiada; sin embargo, dado que el dipropionato de beclometasona experimenta un metabolismo muy rápido, mediado por las enzimas esterases presentes en el líquido intestinal, el suero, los pulmones y el hígado, para originar los productos más polares beclometasona-21-monopropionato, beclometasona-17-monopropionato y beclometasona, no se prevé que la insuficiencia hepática modifique la farmacocinética ni el perfil de seguridad del dipropionato de beclometasona.

Como no se encontraron trazas de dipropionato de beclometasona ni de sus metabolitos en la orina, no se prevé ningún aumento de la exposición sistémica en pacientes con insuficiencia renal.

Formoterol

Absorción y distribución

Tras la inhalación, el formoterol se absorbe a través de los pulmones y del tubo digestivo. La fracción de una dosis inhalada que se traga tras la administración con un inhalador dosificador puede oscilar entre el 60 % y el 90 %. Como mínimo el 65 % de la fracción tragada se absorbe a través del tubo digestivo. Las concentraciones plasmáticas máximas del fármaco inalterado se alcanzan entre media hora y una hora después de la administración oral. La unión a proteínas plasmáticas de formoterol es del 61 % al 64 %, con un 34 % unido a albúmina. No se produjo saturación de la unión en el intervalo de concentraciones alcanzado con las dosis terapéuticas. La semivida de eliminación establecida después de la administración oral es de 2 - 3 horas. La absorción de formoterol es lineal tras la inhalación de 12 a 96 microgramos de fumarato de formoterol.

Biotransformación

El formoterol se metaboliza de forma extensa, siendo la vía más importante la conjugación directa en el grupo hidróxilo fenólico. El ácido glucurónico conjugado es inactivo. La segunda vía principal es la O-desmetilación seguida de conjugación en el grupo 2'-hidróxilo fenólico. Las isoenzimas CYP2D6, CYP2C19 y CYP2C9 del citocromo P450 intervienen en la O-desmetilación del formoterol. El hígado parece ser el lugar principal de metabolismo. El formoterol no inhibe las enzimas CYP450 a concentraciones terapéuticas habituales.

Eliminación

La excreción urinaria acumulada de formoterol tras una única inhalación con un inhalador de polvo seco aumentó linealmente en el intervalo de dosis de 12 a 96 microgramos. Por término medio, un 8 % y un 25 % de la dosis se excretó en forma de formoterol inalterado y total, respectivamente. Basándose en las concentraciones plasmáticas medidas tras la inhalación de una sola dosis de 120 microgramos por parte de 12 voluntarios sanos, la media de la semivida de eliminación terminal se estableció en 10 horas. Los

enantiómeros (R,R) y (S,S) representaron aproximadamente un 40 % y un 60 % del fármaco inalterado excretado en la orina, respectivamente. La proporción relativa de los dos enantiómeros se mantuvo constante en todo el intervalo de dosis estudiado y no hubo indicios de acumulación relativa de un enantiómero por encima del otro tras dosis repetidas.

Tras la administración oral (40 a 80 microgramos), se recuperó entre un 6 % y un 10 % de la dosis en la orina en forma de fármaco inalterado en voluntarios sanos y hasta un 8 % de la dosis en forma de glucurónido.

Un total del 67 % de una dosis oral de formoterol se excreta en la orina (principalmente en forma de metabolitos) y el resto en las heces. El aclaramiento renal de formoterol es de 150 ml/min.

Poblaciones especiales

Insuficiencia hepática o renal

No se ha estudiado la farmacocinética de formoterol en pacientes con insuficiencia hepática o renal; no obstante, como el formoterol se elimina principalmente mediante el metabolismo hepático, cabe esperar un aumento de la exposición en pacientes con cirrosis hepática grave.

5.3. Datos preclínicos sobre seguridad

La toxicidad observada en estudios en animales con dipropionato de beclometasona y formoterol, administrados en combinación o por separado, incluyó principalmente efectos asociados a una actividad farmacológica exagerada. Éstos están relacionados con la actividad inmunodepresora del dipropionato de beclometasona y con los efectos cardiovasculares conocidos del formoterol puesto de manifiesto sobre todo en perros. No se observó aumento de la toxicidad ni aparición de hallazgos inesperados tras la administración de la combinación.

Los estudios de reproducción en ratas mostraron efectos dependientes de la dosis. La combinación se asoció con una fertilidad reducida en hembras y con toxicidad embriofetal. Se sabe que la administración de dosis elevadas de corticosteroides a hembras preñadas provoca anomalías en el desarrollo fetal, como paladar hendido y retraso del crecimiento intrauterino, y es probable que los efectos observados con la combinación de dipropionato de beclometasona/formoterol se deban al dipropionato de beclometasona. Estos efectos sólo se detectaron tras una elevada exposición sistémica al metabolito activo beclometasona- 17-monopropionato (200 veces los niveles plasmáticos previstos en pacientes). Asimismo, en los estudios en animales se observó una mayor duración de la gestación y del parto, un hecho atribuible a los conocidos efectos tocolíticos de los agentes β_2 -simpaticomiméticos.

Estos efectos se detectaron cuando los niveles plasmáticos de formoterol en la madre estaban por debajo de los niveles previstos en pacientes tratados con beclometasona/formoterol.

Los estudios de genotoxicidad realizados con una combinación de dipropionato de beclometasona/formoterol no indican potencial mutagénico. No se han realizado estudios de carcinogenicidad con la combinación propuesta. Sin embargo, los datos obtenidos con animales para cada uno de los componentes no sugieren ningún riesgo potencial de carcinogenicidad para los humanos.

Los datos de los estudios preclínicos sobre el propelente HFA-134a libre de CFC no muestran riesgos especiales para los seres humanos según los estudios de farmacología convencionales: de

seguridad, toxicidad a dosis repetidas, genotoxicidad, potencial carcinogénico y toxicidad para la reproducción.

6 . DATOS FARMACÉUTICOS

6.1. Lista de excipientes

Norflurano (HFC-134a)
Etanol anhidro
Ácido clorhídrico

6.2. Incompatibilidades

No procede.

6.3. Periodo de validez

21 meses.

6.4. Precauciones especiales de conservación

Antes de la dispensación al paciente:

Conservar en nevera (entre 2 °C y 8 °C) durante un máximo de 18 meses.

Tras la dispensación:

No conservar a temperatura superior a 25 °C durante un máximo de 3 meses.

El recipiente contiene un líquido presurizado. No exponer a temperaturas superiores a 50°C. No perforar el recipiente.

6.5. Naturaleza y contenido del envase

La solución para inhalación está envasada en un cartucho presurizado de aluminio de 19 mL sellado con una válvula dosificadora e insertado en un pulsador de plástico de propileno con contador de dosis que incorpora una boquilla y provisto de una tapa protectora de plástico.

Tamaños de envase:

- 1 envase presurizado que proporciona 120 pulsaciones o
- 2 envases presurizados que proporcionan 120 pulsaciones cada uno

Puede que solamente estén comercializados algunos tamaños de envases.

6.6. Precauciones especiales de eliminación y otras manipulaciones

Para farmacias

Anotar la fecha de dispensación al paciente en la caja.

Comprobar que exista un período de al menos 3 meses entre la fecha de dispensación y la fecha de

caducidad impresa en la caja.

Eliminación

La eliminación del medicamento no utilizado y de todos los materiales que hayan estado en contacto con él, se realizará de acuerdo con la normativa local.

7. TITULAR DE LA AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

Cipla Europe NV
De Keyserlei, 60C, Bus-1301,
2018, Amberes,
Bélgica.

8. NÚMERO(S) DE AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

89.440

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

Marzo 2024

10. FECHA DE LA REVISIÓN DEL TEXTO

Enero 2025

La información detallada de este medicamento está disponible en la página web de la {Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios (AEMPS) (<http://www.aemps.gob.es/>)