

## REZUMATUL CARACTERISTICILOR PRODUSULUI

### 1. DENUMIREA COMERCIALĂ A MEDICAMENTULUI

VIVAIRE 100 micrograme/6 micrograme/doză soluție de inhalat presurizată

### 2. COMPOZIȚIA CALITATIVĂ ȘI CANTITATIVĂ

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

#### Excipient cu efect cunoscut:

Acest medicament conține alcool (etanol anhidru) 6,9 mg per doză (eliberată din inhalator).

Pentru lista tuturor excipienților vezi pct 6.1.

### 3. FORMA FARMACEUTICĂ

Soluție de inhalat presurizată.  
Soluție incoloră până la ușor gălbuie

### 4. DATE CLINICE

#### 4.1 Indicații terapeutice

##### Astm bronșic

VIVAIRE este indicat în tratamentul de fond al astmului bronșic, atunci când utilizarea unui medicament combinat (corticosteroid cu administrare inhalatorie și agonist beta-2 adrenergic cu durată lungă de acțiune) este adecvată la:

- pacienți a căror patologie nu este suficient controlată prin tratamentul cu corticosteroizi cu administrare inhalatorie și agonist beta-2 adrenergic cu durată scurtă de acțiune administrat „la nevoie” sau
- pacienți a căror patologie este controlată adecvat prin tratamentul cu corticosteroizi cu administrare inhalatorie și agonist beta-2 adrenergic cu durată lungă de acțiune.

##### BPOC

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

## 4.2 Doze și mod de administrare

### Doze

#### ASTM BRONȘIC

VIVAIRE nu este destinat ca tratament de primă intenție în astmul bronșic. Dozele substanțelor active din compoziția VIVAIRE se stabilesc pentru fiecare persoană în parte și trebuie ajustate în funcție de severitatea afecțiunii. Acest lucru trebuie luat în considerare nu numai atunci când se inițiază tratamentul cu medicamente care conțin o combinație, dar și atunci când este ajustată doza. În cazul în care un pacient necesită o altă combinație a dozelor, diferită de cea disponibilă în inhalator, trebuie să i se prescrie doze adecvate de beta2-agoniști și/sau corticosteroizi în inhalatoare separate.

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

Aceste aspecte trebuie luate în considerare în momentul în care la un pacient se trece de la administrarea unei formulări non-extrafine cu dipropionat de beclometazonă non-extrafină la VIVAIRE; doza de dipropionat de beclometazonă trebuie să fie mai mică și va trebui ajustată, în funcție de nevoile individuale ale pacienților.

Există două abordări terapeutice:

- A. Terapie de întreținere: VIVAIRE se administrează în mod regulat, ca tratament de întreținere, care se poate asocia, la nevoie cu un bronhodilatator cu acțiune rapidă, utilizat separat.
- B. Terapie de întreținere și de ameliorare a simptomelor: VIVAIRE se administrează în mod regulat, ca tratament de întreținere, și, la nevoie, pentru controlul simptomelor de astm bronșic.

#### *A. Terapie de întreținere:*

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

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

Unul sau două pufuri, de două ori pe zi.

Doza maximă zilnică este de 4 pufuri.

#### *B. Terapie de întreținere și de ameliorare a simptomelor:*

Pacienții utilizează o doză zilnică de întreținere de VIVAIRE și în plus, utilizează VIVAIRE la nevoie, în funcție de simptomele de astm bronșic. Pacienții trebuie sfătuiți să aibă mereu la îndemână VIVAIRE pentru a-l utiliza în situațiile de urgență.

Terapie de întreținere și de ameliorare a simptomelor cu VIVAIRE trebuie luată în considerare, în special, în cazul pacienților cu:

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

Este necesară monitorizarea atentă a reacțiilor adverse dependente de doză la pacienții care utilizează un număr mare de doze inhalatorii de VIVAIRE, la nevoie.

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

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

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

Doza maxima zilnică este de 8 pufuri.

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

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

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

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

Pacienții trebuie sfătuiți să utilizeze VIVAIRE zilnic, chiar și atunci când sunt asimptomatici.

## BPOC

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

Două pufuri de două ori pe zi.

### Grupe speciale de pacienți

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

### Mod de administrare

Pentru utilizare inhalatorie.

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

Dispozitivul inhalator VIVAIRE este prevăzut cu un indicator de doze pe partea din spate, care arată câte doze au mai rămas. Pentru flacoanele presurizate cu 120 doze, de fiecare dată când pacientul apasă pe recipient se eliberează un puf de medicament, indicatorul de doze scade o unitate, dar fereastra indicatorului de doze afișează numărul de pufuri rămase în inhalator exprimate în unități care scad din douăzeci în douăzeci (de exemplu, 120, 100, 80 etc.). Pacienții trebuie sfătuiți să nu scape inhalatorul pe jos, deoarece acest lucru poate duce la scăderea numărului afișat de indicatorul de doze.

### *Testarea inhalatorului*

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

În timpul inhalării, de câte ori este posibil, pacientul trebuie să stea așezat sau în picioare.  
Utilizarea inhalatorului:

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

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

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

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

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

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

În cazul pacienților cu dificultăți de folosire a mâinilor, este mai ușor de ținut inhalatorul cu ambele mâini. Prin urmare, degetele arătătoare trebuie plasate pe partea superioară a recipientului inhalatorului și ambele degete mari pe baza inhalatorului.

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

### *Curățarea*

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

Pacienții care au dificultăți în a sincroniza inhalarea aerosolilor cu inspirul pot să utilizeze un dispozitiv de tip spacer AeroChamber Plus. Pacienții trebuie instruiți de către medicul curant, farmacist sau asistenta medicală cum să utilizeze în mod corect inhalatorul și dispozitivul de tip spacer, iar aceștia trebuie să verifice modul în care pacienții utilizează dispozitivul pentru a asigura o eliberare optimă la nivel pulmonar a medicamentului cu administrare inhalatorie. La pacienții care

utilizează AeroChamber Plus aceasta se poate realiza printr-un inspir continuu, lent și profund prin dispozitivul de tip spacer, fără nici un decalaj între apăsare și inhalare.

### 4.3 Contraindicații

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

### 4.4 Atenționări și precauții speciale pentru utilizare

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

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

De asemenea, este necesară precauție atunci când VIVAIRE se administrează la pacienții cu tireotoxicoză, diabet zaharat, feocromocitom și hipokaliemie netratată.

Tratamentul cu beta2-agoniști poate determina hipokaliemie cu posibilitate de evoluție gravă. Se recomandă precauții speciale în caz de astm bronșic sever, deoarece acest efect poate fi potențat de hipoxie. Hipokaliemia poate fi potențată și de tratamentul concomitent cu alte medicamente care pot induce hipokaliemie, cum sunt derivați xantینici, corticosteroizi și diuretice (vezi pct. 4.5). De asemenea, se recomandă precauție în caz de astm bronșic instabil, când pot fi utilizate „la nevoie” mai multe bronhodilatatoare. În astfel de situații se recomandă monitorizarea concentrațiilor serice ale potasiului.

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

În cazul în care este planificată anestezia cu derivați halogenați, VIVAIRE nu trebuie administrat cu cel puțin 12 ore înainte de anestezie, deoarece există riscul apariției unor aritmii cardiace.

VIVAIRE trebuie administrat cu precauție la pacienții cu tuberculoză pulmonară activă sau asimptomatică, infecții fungice sau virale ale căilor respiratorii.

Se recomandă ca tratamentul cu VIVAIRE să nu fie întrerupt brusc.

În cazul în care pacienții consideră că tratamentul nu este eficace, trebuie solicitată asistență medicală. Necesitatea utilizării unor doze mai mari de bronhodilatatoare „la nevoie” indică agravarea bolii de bază și impune reevaluarea tratamentului astmului bronșic. Deteriorarea bruscă și progresivă a controlului astmului sau BPOC poate pune viața pacientului în pericol, iar acesta trebuie supus unei evaluări medicale urgente. Trebuie avută în vedere necesitatea suplimentării tratamentului cu corticosteroizi, pe cale inhalatorie sau orală sau inițierea tratamentului antibiotic, în cazul în care se suspicionează o infecție.

Pacienții nu trebuie să înceapă tratamentul cu VIVAIRE în timpul unei perioade de exacerbare a bolii sau dacă au astm bronșic în curs de agravare sau cu deteriorare acută. În timpul tratamentului cu VIVAIRE pot să apară reacții adverse grave relaționate cu astmul bronșic și exacerbările acestuia. Pacienții trebuie rugați să continue tratamentul, dar să solicite asistență medicală în cazul în care simptomele rămân necontrolate sau se agravează după inițierea tratamentului cu VIVAIRE. După administrare poate să apară bronhospasm paradoxal, cu accentuare a wheezing-ului și reducere a amplitudinii respirațiilor. Aceste simptome trebuie tratate imediat cu un bronhodilatator cu acțiune rapidă. Administrarea de VIVAIRE trebuie întreruptă imediat, pacientul trebuie evaluat de medic și, dacă este necesar, se instituie un tratament alternativ.

VIVAIRE nu trebuie utilizat ca tratament de primă intenție pentru astmul bronșic.

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

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

După obținerea controlului simptomelor de astm bronșic, trebuie să se ia în considerare reducerea treptată a dozei de VIVAIRE. Evaluarea periodică a pacienților pe parcursul scăderii treptate a dozei este importantă. Trebuie să se utilizeze cea mai mică doză eficientă de VIVAIRE (vezi pct 4.2).

Efecte sistemice pot să apară cu orice corticosteroid, în special, când se utilizează doze mari pentru perioade lungi de timp. Aceste efecte sunt mai puțin probabil să apară, comparativ cu administrarea orală de corticosteroizi. Posibilele efecte sistemice includ: sindrom Cushing, trăsături de tip Cushing, supresie suprarenaliană, scădere a densității minerale osoase, încetinire a creșterii la copii și adolescenți, cataractă și glaucom și, mai rar, o serie de efecte psihologice sau comportamentale, incluzând hiperactivitate psihomotorie, tulburări de somn, anxietate, depresie sau agresivitate (mai ales la copii).

De aceea, este important ca pacientul să fie reevaluat periodic, iar doza de corticosteroid cu administrare inhalatorie să fie scăzută până la doza minimă care permite controlul eficient al simptomelor.

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

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

Este necesară precauție în cazul trecerii pacienților de la un alt tratament la tratamentul cu VIVAIRE, în special în cazul în care există orice motiv de suspiciune a afectării funcției suprarenale în urma tratamentului anterior cu corticosteroizi sistemici.

Pacienții transferați de la terapia orală la cea inhalatorie cu corticosteroizi pot prezenta în continuare, pentru o perioadă considerabilă de timp, risc de afectare a rezervei corticosuprarenale. Pacienții care au necesitat tratament cu doze mari de corticosteroizi cu administrare inhalatorie pentru situații “la nevoie”, sau care au utilizat tratament prelungit cu doze mari de corticosteroizi cu administrare

inhalatorie pot prezenta, de asemenea, acest risc. Această posibilitate de afectare reziduală trebuie avută întotdeauna în vedere în situații de urgență sau programate, pentru care se anticipează un grad de stres și trebuie luat în considerare tratamentul corespunzător cu corticosteroizi. Gradul insuficienței suprarenaliene poate necesita sfatul unui specialist înaintea procedurilor programate.

#### Pneumonia la pacienții cu BPOC

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

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

VIVAIRE conține alcool etilic (etanol) 7 mg per pulverizare (58,14 mg). Cantitatea dintr-o doză de 58,14 mg din acest medicament este echivalentă cu mai puțin de 174 mg (0,22 ml) de bere sau 58 mg (0,07 ml) de vin. Cantitatea mică de alcool etilic din acest medicament nu va avea efecte notabile.

#### Tulburări de vedere

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

### 4.5 Interacțiuni cu alte medicamente și alte forme de interacțiune

#### Interacțiuni farmacocinetice

Dipropionatul de beclometazonă este metabolizat foarte rapid prin intermediul esterazelor. Beclometazona este mai puțin dependentă de metabolizarea CYP3A decât alți corticosteroizi și, în general, interacțiunile sunt puțin probabile; cu toate acestea, posibilitatea de efecte sistemice în cazul utilizării concomitente cu inhibitori puternici ai CYP3A (de exemplu, ritonavir, cobicistat) nu pot fi excluse și, prin urmare, se recomandă o monitorizare adecvată în cazul utilizării unor astfel de medicamente.

#### Interacțiuni farmacodinamice

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

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

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

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

Tratamentul concomitent cu inhibitori ai monoaminooxidazei, inclusiv medicamente cu proprietăți asemănătoare cum ar fi furazolidona și procarbazona, poate precipita reacțiile hipertensive.

Pacienții cărora li administrează concomitent anestezice de tip hidrocarburi halogenate prezintă un risc crescut de aritmii.

Tratamentul concomitent cu derivați xantinici, steroizi sau diuretice poate potența posibilul efect hipokaliemic al beta2-agoniștilor (vezi pct.4.4). Hipokalemia poate accentua predispoziția la aritmii cardiace a pacienților tratați cu glicozide digitale.

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

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

Nu există experiență sau dovezi privind siguranța propulsorului HFA-134a la gravide sau la femeile care alăptează. Cu toate acestea, studiile privind efectul HFA-134a asupra funcției de reproducere și dezvoltării embriofetale la animale nu au evidențiat reacții adverse relevante clinic.

##### Fertilitatea

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

##### Sarcină

Nu există date clinice relevante privind utilizarea VIVAIRE la gravide. Studiile la animale cu dipropionat de beclometazonă și formoterol în combinație au evidențiat efecte toxice asupra funcției de reproducere în urma expunerii sistemice crescute (vezi pct 5.3, Date preclinice de siguranță). Din cauza acțiunii tocolitice a medicamentelor beta2-simpatomimetice, în ultimul trimestru de sarcină este necesară precauție. Nu se recomandă utilizarea formoterolului în timpul sarcinii și în special în ultima parte a sarcinii sau în timpul nașterii, cu excepția cazului în care nu există nicio altă alternativă (mai sigură).

VIVAIRE trebuie utilizat în sarcină numai dacă beneficiul potențial depășește riscurile posibile.

##### Alăptarea

Nu există date clinice relevante privind utilizarea VIVAIRE în timpul alăptării la om.

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

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

Administrarea VIVAIRE la femeile care alăptează trebuie luată în considerare numai în cazul în care beneficiile anticipate depășesc riscurile potențiale.

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

Este puțin probabil ca VIVAIRE să aibă vreun efect asupra capacității de a conduce vehicule sau de a folosi utilaje.

#### **4.8 Reacții adverse**



Deoarece VIVAIRE conține dipropionat de beclometazonă și fumarat de formoterol dihidrat, tipul și severitatea reacțiilor adverse asociate fiecărui component pot fi anticipate. Nu s-au înregistrat cazuri de reacții adverse suplimentare în urma administrării concomitente a celor două componente.

Reacțiile adverse asociate cu dipropionatul de beclometazonă și formoterolul administrate sub formă de combinație fixă (VIVAIRE) și ca medicamente administrate individual sunt prezentate mai jos, clasificate pe aparate, sisteme și organe.

Frecvențele reacțiilor adverse sunt definite astfel: foarte frecvente ( $\geq 1/10$ ), frecvente ( $\geq 1/100$  și  $< 1/10$ ), mai puțin frecvente ( $\geq 1/1000$  și  $< 1/100$ ), rare ( $\geq 1/10000$  și  $< 1/1000$ ), foarte rare ( $\leq 1/10000$ ) și cu frecvență necunoscută (frecvența nu poate fi estimată din datele disponibile).

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

<b>Clasificarea pe aparate, sisteme și organe</b>	<b>Reacția adversă</b>	<b>Frecvența</b>
Infecții și infestări	Faringită, candidoză orală, pneumonie* (la pacienții cu BPOC)	Frecvente
	Gripă, infecție micotică la nivelul cavității bucale, candidoză orofaringiană, candidoză esofagiană, candidoză vulvovaginală, gastroenterită, sinuzită, rinită	Mai puțin frecvente
Tulburări hematologice și limfatic	Granulocitopenie	Mai puțin frecvente
	Trombocitopenie	Foarte rare
Tulburări ale sistemului imunitar	Dermatită alergică	Mai puțin frecvente
	Reacții de hipersensibilitate, inclusiv eritem, edem la nivelul buzelor, feței, ochilor și edem faringian	Foarte rare
Tulburări endocrine	Supresie a funcției glandelor suprarenale	Foarte rare
Tulburări metabolice și de nutriție	Hipokaliemie, hiperglicemie	Mai puțin frecvente
Tulburări psihice	Neliniște	Mai puțin frecvente
	Hiperactivitate psihomotorie, tulburări de somn, anxietate, depresie, agresivitate, modificări de comportament (mai ales la copii)	Cu frecvență necunoscută
Tulburări ale sistemului nervos	Cefalee	Frecvente
	Tremor, amețeli	Mai puțin frecvente
Tulburări oculare	Glaucom, cataractă	Foarte rare
	Vedere încețoșată (vezi și pct. 4.4)	Cu frecvență necunoscută
Tulburări acustice și vestibulare	Otosalpingită	Mai puțin frecvente
Tulburări cardiace	Palpitații, prelungire a intervalului QT corectat, modificări ale electrocardiogramei, tahicardie, tahiaritmie, fibrilație atrială*	Mai puțin frecvente
	Extrasistole ventriculare, angină pectorală	Rare
Tulburări vasculare	Hiperemie, hiperemie facială tranzitorie	Mai puțin frecvente
Tulburări respiratorii, toracice și mediastinale	Disfonie	Frecvente
	Tuse, tuse productivă, iritație faringiană, crize de astm bronșic	Mai puțin frecvente
	Bronhospasm paradoxal	Rare
	Dispnee, exacerbare a astmului bronșic	Foarte rare
Tulburări gastrointestinale	Diaree, xerostomie, dispepsie, disfagie, senzație de arsură la nivelul buzelor, greață, disgeuzie	Mai puțin frecvente

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

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

Similar altor tratamente cu medicamente cu administrare inhalatorie, poate să apară bronhospasm paradoxal (vezi pct. 4.4).

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

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

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

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

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

Într-un studiu cu durata de 12 săptămâni efectuat la pacienții adolescenți cu astm bronșic, profilul de siguranță al dipropionatului de beclometazonă și fumaratului de formoterol nu a fost diferit de cel al monoterapiei cu dipropionat de beclometazonă.

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

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

#### Raportarea reacțiilor adverse suspectate

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

### **4.9 Supradozaj**

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

Dozele excesive de formoterol pot determina efecte caracteristice agoniștilor beta2-adrenergici: greață, vărsături, cefalee, tremor, somnolență, palpitații, tahicardie, aritmii ventriculare, prelungire a intervalului QTc, acidoză metabolică, hipokaliemie, hiperglicemie.

În caz de supradozaj cu formoterol, se recomandă tratament suportiv și simptomatic. Cazurile grave trebuie spitalizate. Utilizarea blocanților beta-adrenergici cardioselectivi poate fi luată în considerare, dar numai cu maximă prudență, deoarece utilizarea blocanților beta-adrenergici poate determina bronhospasm. Valorile kaliemiei trebuie monitorizate.

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

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

## **5. PROPRIETĂȚI FARMACOLOGICE**

### **5.1 Proprietăți farmacodinamice**

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

#### Mecanisme de acțiune și efecte farmacodinamice

VIVAIRE conține dipropionat de beclometazonă și formoterol. Aceste două substanțe active au moduri de acțiune diferite. Similar celorlate combinații de corticosteroizi cu administrare inhalatorie și beta2-agoniști, efectele aditive se pot observa în reducerea episoadelor de exacerbare ale astmului bronșic.

### *Dipropionat de beclometazonă*

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

### *Formoterol*

Formoterolul este un agonist beta2-adrenergic selectiv, care determină relaxarea musculaturii netede a bronhiilor la pacienții cu obstrucție reversibilă a căilor respiratorii. Efectul bronhodilatator se instalează rapid, în decurs de 1-3 minute de la inhalare și are o durată de acțiune de 12 ore după o doză unică.

## ASTM BRONȘIC

### Eficacitatea clinică a VIVAIRE în terapia de întreținere

În studiile clinice la adulți, adăugarea formoterolului la dipropionatul de beclometazonă a ameliorat simptomele astmului bronșic și funcția plămânilor și a redus numărul exacerbarilor.

Într-un studiu clinic cu durata de 24 de săptămâni, efectul VIVAIRE asupra funcției plămânilor a fost cel puțin egal cu efectul asocierii de dipropionat de beclometazonă și formoterol administrate individual și a depășit efectul dipropionatului de beclometazonă în monoterapie.

### Eficacitatea clinică a VIVAIRE în terapia de întreținere și de ameliorare

Într-un studiu cu grupuri paralele în care au fost incluși 1701 pacienți cu astm bronșic, pe durata a 48 de săptămâni, eficacitatea VIVAIRE administrat ca terapie de întreținere (1 puf de două ori pe zi) și ca terapie de ameliorare (până la un total de 8 pufuri pe zi) a fost comparată cu VIVAIRE administrat ca terapie de întreținere (1 puf de două ori pe zi) și salbutamol la nevoie, la pacienții adulți cu astm bronșic moderat sau sever necontrolat. Rezultatele au arătat că VIVAIRE administrat ca terapie de întreținere și ameliorare a prelungit semnificativ perioada până la prima exacerbare severă (\*) în comparație cu VIVAIRE administrat ca terapie de întreținere și salbutamol la nevoie ( $p < 0,001$  pentru ambele populații ITT și PP). Rata exacerbarilor severe pe pacient/an a fost redusă semnificativ în grupul de terapie de întreținere și ameliorare, comparativ cu grupul de terapie cu salbutamol : 0,1476 vs 0,2239 (reducere semnificativ statistică  $p < 0,001$ ). Pacienții din grupul de terapie cu VIVAIRE administrat ca terapie de întreținere și ameliorare au obținut o îmbunătățire clinică semnificativă a controlului astmului bronșic. Media administrărilor inhalatorii zilnice ca terapie de ameliorare și proporția pacienților care au utilizat terapia de ameliorare a scăzut similar în ambele grupuri.

Notă\*: exacerbarile severe au fost definite ca deteriorarea astmului bronșic, având ca rezultat spitalizarea sau tratamentul în departamentul de urgență sau administrarea sistemică de steroizi pentru mai mult de 3 zile.

Într-un alt studiu clinic, la pacienții cu astm bronșic la care a fost utilizată metacolina pentru a induce bronhoconstricție, administrarea unei doze unice de VIVAIRE a avut un efect bronhodilatator rapid și a determinat ameliorarea rapidă a simptomelor de dispnee, similar cu o doză salbutamol 200 μg.

### Copii și adolescenți

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

Efectul bronhodilatator al unei doze unice de dipropionat de beclometazonă și fumarat de formoterol din formularea experimentală pediatrică care conține beclometazonă dipropionat și formoterol fumarat 50/6 micrograme per doză, administrată cu Aerochamber Plus la copii cu astm bronșic cu vârste

cuprinse între 5 și 11 ani, a fost evaluat în comparație cu combinația liberă de beclometazonă dipropionat și fumarat de formoterol. Non-inferioritatea dipropionat de beclometazonă și fumarat de formoterol 50/6 față de combinația liberă a fost demonstrată în termeni de VEMS 1 mediu evaluat la 12 ore după administrarea dozei, dimineața, deoarece limita de încredere de 95% a diferenței medii ajustate a fost -0,047 l, mai mare decât limita anticipată de non-inferioritate de -0,1 l.

Administrarea cu Aerochamber Plus de dipropionat de beclometazonă și fumarat de formoterol din formularea pediatrică 50/6 micrograme per doză la copii cu astm bronșic cu vârsta cuprinsă între 5 și 11 ani, pe parcursul a 12 săptămâni de tratament, nu a demonstrat superioritate față de monoterapia cu dipropionat de beclometazonă și nu a arătat non-inferioritate față de combinația liberă de dipropionat de beclometazonă și fumarat de formoterol, în ceea ce privește parametrul funcției pulmonare (variabilă primară: modificare a VEMS 1 dimineața, înainte de utilizarea dozei).

## BPOC

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

Într-un studiu pivot s-a demonstrat o îmbunătățire a funcției pulmonare (obiectivul principal modificare a FEV1 înainte de utilizarea dozei), comparativ cu formoterol, după 12 săptămâni de tratament (o creștere medie între VIVAIRE și formoterol: 69 ml) precum și la fiecare control clinic, pe durata întregului tratament (48 săptămâni). Studiul a demonstrat că media exacerbărilor pe pacient/an (rata exacerbării, co-obiectiv principal) a fost statistic redusă cu VIVAIRE, în comparație cu tratamentul cu formoterol (rata medie 0,80, comparativ cu 1,12 în grupul de tratament cu formoterol, rata ajustată 0,72,  $p < 0,001$ ) pe o perioadă de tratament de 48 de săptămâni, pentru un total de 1199 pacienți cu BPOC severă.

În plus, VIVAIRE a prelungit statistic semnificativ timpul până la prima exacerbare, comparativ cu formoterolul. Superioritatea medicamentului de referință, comparativ cu formoterol, a fost confirmată în termeni de rata exacerbării în subgrupurile de pacienți cărora li s-a administrat (în jur de 50% pe fiecare braț) sau nu bromură de tiotropiu ca și medicație concomitentă.

Un alt studiu pivot, cu trei brațe, randomizat, paralel, efectuat la 718 pacienți a confirmat superioritatea VIVAIRE, comparativ cu formoterol, în ceea ce privește modificarea FEV1 înainte de utilizarea dozei, la sfârșitul tratamentului (48 de săptămâni) și a demonstrat non-inferioritatea VIVAIRE, comparativ cu budesonidă/formoterol combinație în doză fixă pentru aceiași parametri.

## 5.2 Proprietăți farmacocinetice

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

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

În cazul formoterolului, concentrația plasmatică maximă după administrarea combinației fixe a fost similară cu cea observată după administrarea individuală, iar expunerea sistemică a fost ușor mai mare după administrarea VIVAIRE, comparativ cu combinația provizorie.

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

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

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

#### Copii și adolescenți

Combi-nația dipropionat de beclometazonă și fumarat de formoterol nu a fost bioechivalentă cu o combinație liberă de dipropionat de beclometazonă în formulare extrafină și formoterol dacă a fost administrată adolescenților cu astm bronșic cu vârsta cuprinsă între 12 și 17 ani într-un studiu farmacocinetic cu doză unică (4 pufuri a 100/6 micrograme). Acest rezultat a fost obținut independent dacă a fost utilizat sau nu un dispozitiv tip spacer (AeroChamber Plus).

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

Când combinația dipropionat de beclometazonă și fumarat de formoterol a fost utilizată cu un dispozitiv tip spacer, concentrația plasmatică maximă a formoterolului a fost crescută cu aproximativ 68%, în comparație cu combinația liberă (estimarea punctuală a raporturilor mijloacelor geometrice ajustate pentru  $C_{max}$  168,41, CI 90% 138,2; 205,2). Nu se cunoaște semnificația clinică a acestor diferențe în cazul utilizării cronice.

Expunerea sistemică totală la formoterol ( $ASC_{0-t}$ ) a fost echivalentă cu cea a combinației libere, indiferent dacă a fost utilizat sau nu un dispozitiv tip spacer. Pentru beclometazonă 17-monopropionat, echivalența a fost demonstrată numai atunci când nu a fost utilizat un dispozitiv tip spacer, în timp ce  $\hat{I}$  90% pentru  $ASC_{0-t}$  a fost ușor în afara intervalului de echivalență când a fost utilizat un dispozitiv tip spacer (estimarea punctuală a raporturilor mijloacelor geometrice ajustate 89,63%, CI 79,93; 100,50).

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

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

cu combinația liberă (estimarea punctuală a raporturilor dintre mijloacele geometrice ajustate înseamnă 92%, 90% Î 78; 108).

### Dipropionat de beclometazonă

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

### Absorbție, distribuție și metabolizare

Dipropionatul de beclometazonă inhalat este rapid absorbit prin plămâni; dar, înainte de absorbție, are loc o transformare masivă în metabolitul său activ beclometazonă-17-monopropionat, prin intermediul esterazelor prezente în majoritatea țesuturilor. Biodisponibilitatea sistemică a metabolitului activ provine din plămâni (36%) și din absorbția gastro-intestinală a dozei înghițite. Cu toate acestea, biodisponibilitatea dipropionatului de beclometazonă administrat pe cale orală este neglijabilă, conversia presistemică la beclometazonă-17-monopropionat determinând absorbția a 41% din doză sub formă de metabolit activ.

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

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

Legarea de proteinele plasmatică este moderat crescută.

### Eliminare

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

### Grupe speciale de pacienți

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

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

### Formoterol

#### Absorbție și distribuție

După inhalare, formoterolul este absorbit atât din plămâni, cât și din tractul gastro-intestinal. Frațiunea dintr-o doză inhalată înghițită după administrare printr-un inhalator cu doză măsurată poate varia între 60% și 90%. Cel puțin 65% din fracțiunea înghițită este absorbită din tractul gastro-

intestinal. Concentrația plasmatică maximă de medicament nemodificat se atinge în interval de 0,5 la 1 oră de la administrarea orală. Legarea de proteinele plasmatică a formoterolului este de 61-64%, din care 34% se leagă de albumină. Nu s-a observat saturarea legării de proteine în intervalul de concentrații plasmatică obținute la doze terapeutice. Timpul de înjumătățire plasmatică prin eliminare după administrarea orală este de 2-3 ore. Absorbția formoterolului este liniară după inhalarea a 12 până la 96 micrograme de fumarat de formoterol.

#### Metabolizare

Formoterolul este metabolizat în proporție mare, iar calea principală implică conjugarea directă la gruparea hidroxil fenolic. Metabolitul glucuroconjugat este inactiv. A doua cale majoră de metabolizare implică O-demetilarea urmată de conjugarea grupării 2'-hidroxil fenolic. În procesul de O-demetilare a formoterolului sunt implicate izoenzimele CYP2D6, CYP2C19 și CYP2C9 ale citocromului P450. Ficatul pare a fi principalul loc de metabolizare. Formoterolul nu inhibă izoenzimele citocromului P450 la concentrații terapeutice relevante.

#### Eliminare

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

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

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

#### Grupe speciale de pacienți

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

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

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

Studiile privind efectele asupra reproducerii la șobolani au evidențiat efecte dependente de doză. Combinația a fost asociată cu reducerea fertilității la femele și toxicitate embriofetală. Se cunoaște că administrarea de doze mari de corticosteroizi la animalele gestante determină anomalii ale dezvoltării fetale, inclusiv palatoskizis și încetinirea creșterii intrauterine și este posibil ca aceste efecte ale combinației dipropionat de beclometazonă/formoterol să fie induse de dipropionatul de beclometazonă. Aceste efecte au fost observate numai la expuneri sistemice crescute la metabolitul activ beclometazonă-17-monopropionat (de 200 de ori mai mare decât concentrația plasmatică estimată la pacienți). În plus, în studiile efectuate la animale, s-a observat o creștere a duratei de gestație și parturiție, efect atribuit acțiunii tocolitice cunoscute a beta2- simpatomimeticeilor. Aceste



efecte au fost observate în cazurile în care concentrațiile plasmatice de formoterol erau mai mici decât valorile estimate la pacienții tratați cu VIVAIRE.

Studiile privind genotoxicitatea efectuate cu dipropionat de beclometazonă /formoterol în combinație nu indică un potențial mutagenic. Nu au fost efectuate studii privind carcinogenitatea utilizând combinația propusă. Cu toate acestea, datele provenite din studiile la animale raportate pentru componentele individuale nu sugerează niciun risc posibil de carcinogenitate la om.

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

## **6. PROPRIETĂȚI FARMACEUTICE**

### **6.1 Lista excipienților**

Etanol anhidru  
Apă pentru preparate injectabile  
Acid maleic  
Norfluran (HFC 134a)

### **6.2 Incompatibilități**

Nu este cazul.

### **6.3 Perioada de valabilitate**

21 de luni.  
Termen de valabilitate înainte de deschidere: 18 luni  
Termen de valabilitate după prima deschidere: 3 luni

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

Înainte de livrarea către pacient:

Inhalatorul trebuie păstrat la frigider (la 2-8°C), în poziție verticală, timp de maximum 18 luni.

După eliberarea din farmacie:

A nu se păstra la temperaturi peste 25°C; a se păstra timp de maximum 3 luni.

Recipientul conține un lichid presurizat. Nu expuneți recipientul la temperaturi mai mari de 50°C. Nu perforați recipientul.

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

Medicamentul este conținut într-un recipient din aluminiu tratat prin polimerizare cu fluorocarbon (FCP), închis cu valvă dozatoare. Recipientul este introdus într-un dispozitiv de administrare din plastic de culoare albă, prevăzut cu capac pentru protecția prafului de culoare roz. Dispozitivul de administrare este prevăzut cu un indicator de doze integrat, care numără cu precizie fiecare acționare și afișează fiecare a 20-a acționare.

Mărimi de ambalaj:

1 recipient presurizat care eliberează 120 de doze, echivalent cu 9,3 g soluție de inhalat.

### **6.6 Precauții speciale pentru eliminarea reziduurilor**

Pentru farmacii:

Marcați pe ambalaj data eliberării către pacient.

Asigurați-vă că există o perioadă de cel puțin 3 luni între data eliberării și data de expirare marcată pe ambalaj.

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

ZENTIVA, k.s.

U kabelovny 130, Dolní Měcholupy, 102 37 Praga 10

Republica Cehă

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

14707/2022/01

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

Data primei autorizări: Octombrie 2022

**10. DATA REVIZUIRII TEXTULUI**

Octombrie 2022