

RIASSUNTO DELLE CARATTERISTICHE DEL PRODOTTO

1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE

CLENIL 400 microgrammi sospensione per nebulizzatore

2. COMPOSIZIONE QUALITATIVA E QUANTITATIVA

Ogni fiala contiene 400 microgrammi di beclometasone dipropionato anidro in 1 ml.

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

3. FORMA FARMACEUTICA

Sospensione per nebulizzatore.
Sospensione bianca o quasi bianca.

4. INFORMAZIONI CLINICHE

4.1 Indicazioni terapeutiche

CLENIL è indicato nel:

- trattamento di mantenimento dell'asma, quando l'uso di inalatori pressurizzati predosati o a polvere è insoddisfacente o inadeguato, nei bambini fino a 18 anni e negli adulti;
- trattamento del respiro sibilante ricorrente nei bambini fino a 5 anni di età (vedere paragrafi 4.2 e 4.4 popolazione pediatrica).

4.2 Posologia e modo di somministrazione

La dose iniziale di beclometasone dipropionato per nebulizzatore deve essere basata sulla frequenza e sulla gravità dei sintomi.

Le dosi iniziali raccomandate sono:

Adulti e adolescenti (dai 12 anni di età): 800-1600 microgrammi due volte al giorno (dose totale giornaliera: 1600-3200 microgrammi)

Bambini (fino a 11 anni di età): 400-800 microgrammi due volte al giorno (dose totale giornaliera: 800-1600 microgrammi)

Normalmente non deve essere superata una dose giornaliera di 3200 microgrammi negli adulti e negli adolescenti e di 1600 microgrammi nei bambini fino a 11 anni di età.

Dopo il miglioramento del controllo dell'asma o del respiro sibilante, la dose totale giornaliera deve essere ridotta alla dose efficace più bassa e si può applicare una sola dose giornaliera.

Nei pazienti con asma, CLENIL deve essere utilizzato regolarmente su base giornaliera; la durata del trattamento deve essere definita sulla base dei sintomi.

Nei bambini con respiro sibilante, se non si osserva un beneficio entro 2-3 mesi di trattamento, CLENIL deve essere interrotto. Inoltre, la durata del trattamento per il respiro sibilante ricorrente non deve superare i 3 mesi, a meno che la diagnosi di asma sia probabile, al fine di evitare la non necessaria esposizione prolungata (vedere paragrafo 4.4).

Modo di somministrazione

Solo per inalazione. CLENIL non deve essere iniettato o somministrato per via orale.

CLENIL deve essere somministrato preferibilmente tramite nebulizzatore pneumatico equipaggiato con boccaglio o idonea maschera facciale.

I pazienti devono essere informati della necessità di seguire attentamente le istruzioni del produttore del nebulizzatore e devono utilizzare solo le impostazioni raccomandate. L'uso scorretto del nebulizzatore potrebbe comportare un dosaggio non corretto del medicinale.

Non è raccomandato l'utilizzo di CLENIL con nebulizzatori a ultrasuoni, in quanto questi non permettono una corretta somministrazione del medicinale.

Per le istruzioni sulla preparazione e la diluizione del medicinale, vedere paragrafo 6.6.

Dopo l'inalazione della dose prescritta, i pazienti devono sciacquare la bocca con acqua per ridurre il rischio di candidiasi orofaringea (vedere paragrafo 4.4).

4.3 Controindicazioni

Ipersensibilità al principio attivo o ad uno qualsiasi degli eccipienti elencati al paragrafo 6.1.

4.4 Avvertenze speciali e precauzioni d'impiego

La gestione dell'asma deve normalmente seguire un programma graduale e la risposta del paziente deve essere controllata sia clinicamente che mediante test di funzionalità polmonare.

CLENIL non è indicato per alleviare i sintomi dell'asma acuto, per i quali sono richiesti beta2-agonisti a breve durata d'azione per inalazione. È necessario consigliare ai pazienti di avere sempre con sé tali medicinale di soccorso.

Un ricorso crescente ai broncodilatatori, in particolare ai beta2-agonisti a breve durata d'azione per inalazione, per alleviare i sintomi indica deterioramento del controllo dell'asma. Qualora i pazienti rilevino una minore efficacia del trattamento broncodilatatore di soccorso a breve durata d'azione o sia necessario un numero di inalazioni maggiore del solito, si devono rivolgere a un medico. In questa situazione i pazienti devono essere rivalutati e va presa in considerazione la necessità di aumentare la terapia anti-infiammatoria (ad es. dosi maggiori di corticosteroidi per inalazione o un ciclo di corticosteroidi per via orale).

Gravi esacerbazioni asmatiche devono essere trattate in modo normale, ad es. aumentando la dose di beclometasone dipropionato per via inalatoria e, se necessario, somministrando un corticosteroide sistemico e/o un antibiotico, se del caso, e con l'uso di una terapia con beta2-agonisti.

Effetti sistemici si possono verificare con qualsiasi corticosteroide per via inalatoria, in particolare ad alte dosi somministrate per lunghi periodi di tempo. La comparsa di questi effetti è molto meno probabile che con i corticosteroidi per via orale. I possibili effetti sistemici includono soppressione dell'asse ipotalamo-ipofisi-surrenale (HPA), ritardo nella crescita dei bambini e degli adolescenti, riduzione della densità minerale ossea, cataratta e glaucoma e più raramente una serie di effetti psicologici e comportamentali, tra cui iperattività psicomotoria, disturbi del sonno, ansia, depressione o aggressività (in particolare nei bambini). È pertanto importante che il paziente sia regolarmente esaminato e che la dose di corticosteroidi per inalazione sia ridotta alla dose più bassa in grado di mantenere il controllo efficace della malattia.

Per un paio di settimane, alcuni pazienti manifestano malessere durante la sospensione del trattamento con corticosteroidi sistemici, sebbene la loro funzionalità respiratoria rimanga immutata o addirittura migliori. Questi pazienti devono essere incoraggiati a proseguire il trattamento con beclometasone dipropionato per via inalatoria e a continuare la sospensione del corticosteroide sistemico, a meno che siano presenti segni clinici oggettivi di compromissione surrenalica.

Occorre prestare particolare attenzione al passaggio alla terapia con CLENIL di pazienti trattati con corticosteroidi sistemici per lunghi periodi di tempo o ad alte dosi, dal momento che il recupero da qualsiasi soppressione cortico-surrenalica prolungata può richiedere un periodo di tempo considerevole. In ogni caso, beclometasone dipropionato deve essere somministrato senza interrompere il trattamento sistemico; dopo circa una settimana, quest'ultimo deve essere gradualmente ridotto (l'entità della riduzione deve essere proporzionata alla dose di mantenimento del corticosteroide sistemico), il paziente deve essere controllato a intervalli regolari (in particolare, devono essere eseguiti test di funzionalità dell'adrenocortecchia surrenalica) e la dose di beclometasone dipropionato per via inalatoria deve essere regolata in base ai risultati ottenuti.

Particolare attenzione è necessaria nei pazienti con tubercolosi polmonare attiva o quiescente e altre infezioni. I pazienti affetti da tubercolosi devono ricevere una terapia anti-tubercolare durante il trattamento con beclometasone dipropionato.

Particolare attenzione è necessaria in pazienti con infezioni virali, batteriche e fungine degli occhi o della bocca o delle vie respiratorie. In caso di infezione batterica delle vie respiratorie, può essere richiesta un'adeguata co-somministrazione di antibiotico.

L'incidenza di candidiasi sembra essere correlata alla dose somministrata e alla durata del trattamento. Questa infezione generalmente risponde ad una adeguata terapia topica con antimicotici, senza interruzione del trattamento con beclometasone dipropionato.

In particolare deve essere raccomandato ai pazienti di sciacquare la bocca con acqua immediatamente dopo l'inalazione per ridurre la frequenza di candidiasi orale.

La raucedine è reversibile e scompare con l'interruzione del trattamento e / o il riposo della voce.

Immediatamente dopo la somministrazione si può verificare broncospasmo paradossale con aumento di respiro sibilante, dispnea e tosse. Questo deve essere trattato immediatamente con un broncodilatatore ad azione rapida per inalazione. La terapia con CLENIL va sospesa immediatamente, il paziente va valutato e, se necessario, va istituita una terapia alternativa.

La riduzione o la sospensione della terapia con corticosteroidi per via orale può smascherare elementi clinici della sindrome di Churg-Strauss e dello stato di ipereosinofilia.

La sostituzione del trattamento con corticosteroidi sistemici con la terapia inalatoria può a volte smascherare allergie, quali rinite allergica ed eczema, precedentemente controllate dal medicinale sistemico. Queste allergie devono essere trattate sintomaticamente con antistaminici e/o medicinali per uso topico, quali gli corticosteroidi per uso locale.

Disturbi visivi

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

Popolazione pediatrica

La decisione di iniziare beclometasone dipropionato per nebulizzatore per il trattamento del respiro sibilante ricorrente nei bambini fino a 5 anni di età deve essere determinata dalla gravità e frequenza degli episodi di respiro sibilante. È fondamentale un regolare monitoraggio della risposta al trattamento. Se nessun beneficio si osserva entro 2-3 mesi di trattamento, o se la diagnosi di asma non è probabile, CLENIL deve essere interrotto. Questo al fine di evitare l'inutile esposizione prolungata a corticosteroidi per via inalatoria e ai rischi associati, in particolare il ritardo della crescita nei bambini (vedere paragrafo 4.8).

Si raccomanda il regolare monitoraggio dell'altezza nei bambini sottoposti a trattamento prolungato con corticosteroidi per via inalatoria. In presenza di ritardo della crescita, occorre rivalutare il trattamento con l'obiettivo di ridurre la dose di corticosteroidi per via inalatoria. I benefici del trattamento con corticosteroidi e il rischio di ritardo della crescita devono essere attentamente valutati. Si può prendere in considerazione di inviare il paziente a uno pneumologo pediatrico.

I dati disponibili relativamente al possibile effetto di ritardo della crescita associato all'uso di corticosteroidi inalatori nei bambini al di sotto di 2 anni di età sono insufficienti.

4.5 Interazioni con altri medicinali ed altre forme d'interazione

Interazioni farmacocinetiche

Non sono stati condotti studi farmacocinetici formali sulle interazioni farmaco-farmaco.

Beclometasone dipropionato subisce un metabolismo presistemico molto rapido tramite enzimi esterasi, senza coinvolgimento del sistema del citocromo P450.

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

Interazioni farmacodinamiche

Se usato in concomitanza con steroidi sistemici o per via nasale, l'effetto soppressivo sulla funzionalità surrenalica sarà additivo.

4.6 Fertilità, gravidanza e allattamento

Gravidanza

In base ai dati pubblicati, non c'è alcuna prova di effetti teratogeni riconducibili all'uso di beclometasone in donne in gravidanza. Tuttavia, non è possibile escludere effetti sullo sviluppo fetale dopo l'inalazione di dosi elevate di beclometasone dipropionato.

Gli studi sugli animali hanno evidenziato una tossicità riproduttiva (vedere paragrafo 5.3).

Per le madri, i possibili benefici di beclometasone dipropionato per via inalatoria devono essere valutati in contrapposizione al potenziale rischio per il feto o il neonato. Se è necessario il trattamento in gravidanza, utilizzare la dose efficace più bassa di beclometasone dipropionato.

Neonati e bambini nati da madri che hanno assunto dosi consistenti di beclometasone dipropionato durante la gravidanza devono essere sottoposti a osservazione per la soppressione surrenalica.

Allattamento

Dato che glucocorticoidi sono escreti nel latte materno, è ragionevole assumere che lo stesso accada per beclometasone dipropionato e i suoi metaboliti. Tuttavia, alle dosi terapeutiche di beclometasone dipropionato si ritiene che non vi siano effetti su neonati-lattanti.

Non sono stati riportati effetti nocivi riconducibili ai glucocorticoidi sui bambini allattati con latte materno. I benefici dell'allattamento probabilmente superano i rischi teorici.

Beclometasone dipropionato può essere usato durante l'allattamento. Tuttavia, in caso di inalazione di dosi elevate di beclometasone dipropionato, si raccomanda di non allattare nelle 4 ore successive alla somministrazione del farmaco.

Fertilità

Non sono stati effettuati studi specifici per stabilire la sicurezza di beclometasone dipropionato sulla fertilità umana. Sebbene i risultati ottenuti da studi sugli animali abbiano evidenziato casi di compromissione della fertilità, ciò si è verificato a dosaggi elevati.

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

CLENIL non altera o altera in modo trascurabile la capacità di guidare veicoli o di usare macchinari.

4.8 Effetti indesiderati

Riassunto del profilo di sicurezza

Durante gli studi clinici con beclometasone dipropionato nel trattamento di asma e respiro sibilante ricorrente, le reazioni avverse più comuni osservate sono state: laringite, faringite e candidiasi orale.

Raramente sono state segnalate reazioni di ipersensibilità grave quali edema della palpebra, facciale, labiale e della gola (angioedema).

Dopo la somministrazione può insorgere broncospasmo paradossale.

Tabella riassuntiva delle reazioni avverse.

Le reazioni avverse osservate negli studi clinici con beclometasone per via inalatoria nel trattamento di asma e respiro sibilante, sono elencate nella tabella che segue, in base alla classificazione per sistemi e organi (MedDRA) e alla frequenza: molto comune ($\geq 1/10$); comune ($\geq 1/100$, $< 1/10$); non comune ($\geq 1/1.000$, $< 1/100$); raro ($\geq 1/10.000$, $< 1/1.000$); molto raro ($< 1/10.000$), non nota (la frequenza non può essere definita sulla base dei dati disponibili).

Classificazione per sistemi e organi	Reazione avversa	Frequenza
Infezioni ed infestazioni	Laringite, faringite	Molto comune
	Candidiasi orale	Comune
	Herpes simplex	Raro*
Patologie endocrine	Soppressione surrenalica**	Molto raro
Disturbi del sistema immunitario	Reazioni di ipersensibilità con le seguenti manifestazioni: angioedema, eruzione cutanea, orticaria, prurito	Raro*
Disturbi psichiatrici	Iperattività psicomotoria, disturbo del sonno, ansia, depressione, aggressività, disturbo del comportamento (soprattutto nei bambini)	Non nota
Patologie del sistema nervoso	Cefalea	Non comune
	Tremore	Raro*
Patologie dell'occhio	Cataratta**, glaucoma**	Molto raro
	Visione, offuscata (vedere anche il paragrafo 4.4)	Non nota
Patologie respiratorie, toraciche e mediastiniche	Tosse	Comune
	Irritazione della gola, raucedine, disфонia, broncospasmo paradossale, sibilo	Non comune
	Dispnea	Raro*
Patologie gastrointestinali	Nausea, dispepsia	Comune
Patologie del sistema muscoloscheletrico e del tessuto connettivo	Ritardo di crescita* (in bambini e adolescenti), densità ossea ridotta*	Molto raro
Patologie sistemiche e condizioni relative alla sede di somministrazione	Astenia	Raro*

* da segnalazioni spontanee

** effetti sistemici dei corticosteroidi per via inalatoria

Descrizione di reazioni avverse selezionate

L'effetto sistemico dei corticosteroidi per via inalatoria (incluso beclometasone dipropionato) può verificarsi soprattutto quando sono somministrati a dosi elevate per periodi prolungati;

questo può includere soppressione surrenalica, diminuzione della densità minerale ossea, ritardo della crescita nei bambini e negli adolescenti, cataratta e glaucoma (vedere paragrafo 4.4).

Le misure per contrastare candidiasi, raucedine e broncospasmo paradossale sono descritte nel paragrafo 4.4.

Popolazione pediatrica

Ritardo della crescita e disturbi comportamentali possono verificarsi nei bambini più che negli adulti, in modo particolare dopo la somministrazione di dosi elevate per periodi prolungati.

Segnalazione delle reazioni avverse sospette

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

4.9 Sovradosaggio

L'uso della sospensione per nebulizzatore di beclometasone dipropionato in dosi superiori a quelle raccomandate per un periodo di tempo prolungato potrebbe portare alla soppressione della funzione dell'asse ipotalamo-ipofisi-surrene (HPA). In questo caso è raccomandato il monitoraggio della funzione surrenalica. I pazienti con soppressione surrenalica sono steroidi-dipendenti e devono essere trattati di conseguenza con glucocorticoidi supplementari per via sistemica.

Il trattamento con CLENIL può continuare alla dose più bassa in grado di mantenere il controllo efficace della malattia (asma o respiro sibilante ricorrente (vedere paragrafo 4.4).

Con dosi elevate per un breve periodo di tempo, può verificarsi soppressione dell'asse HPA. In questi casi non deve essere adottata alcuna particolare azione d'emergenza. La funzione dell'asse HPA si ristabilirà entro 1-2 giorni.

5. PROPRIETÀ FARMACOLOGICHE

5.1 Proprietà farmacodinamiche

Categoria farmacoterapeutica: altri farmaci per le malattie ostruttive delle vie respiratorie, inalatori; glucocorticoidi
Codice ATC: R03 BA01.

Meccanismo d'azione

È stata determinata l'affinità di beclometasone dipropionato e del suo principale metabolita attivo, beclometasone monopropionato (B17MP), al recettore umano dei glucocorticoidi. La potenza di B17MP è circa 30 volte superiore a quella del composto precursore. Pertanto, la maggior parte degli effetti è correlata all'esposizione sistemica di B17MP.

Effetti farmacodinamici

Beclometasone dipropionato è un glucocorticoide con potente attività anti-infiammatoria e attività mineralcorticoide limitata; dopo la somministrazione nel sistema respiratorio per inalazione si ottiene un effetto locale nelle basse vie respiratorie.

Gli effetti farmacodinamici sistemici di beclometasone dipropionato e del suo metabolita attivo B17MP sono valutati misurando gli effetti sulla funzione dell'asse ipotalamo-ipofisurrene (HPA).

È stato dimostrato che, in soggetti sani di sesso maschile, una dose di 1600 microgrammi di beclometasone dipropionato per nebulizzatore non ha avuto alcun effetto sull'escrezione di cortisolo urinario nelle 24 h, mentre una dose di 3200 microgrammi ha prodotto una riduzione approssimativa del 10% senza differenze significative tra i due dosaggi. Nessun effetto significativo sui livelli di cortisolo sierico al mattino è stato segnalato nei pazienti asmatici dopo un ciclo di trattamento di tre settimane a 1600 e 3200 microgrammi al giorno, somministrati due volte al giorno tramite nebulizzatore.

Efficacia e sicurezza clinica

Oltre alle evidenze provenienti dalla lunga durata di impiego di beclometasone nel trattamento di asma e respiro sibilante, a seguire è riportata una raccolta dei principali dati pubblicati a supporto.

Asma

Uno studio randomizzato teso a confrontare l'efficacia e la sicurezza del beclometasone dipropionato nebulizzato rispetto ad una sospensione di fluticasone propionato per nebulizzatore è stato condotto in 205 pazienti adulti di età compresa tra 18 e 65 anni affetti da asma, trattati per un periodo di 12 settimane. Al termine dello studio, entrambi i trattamenti hanno evidenziato livelli simili di efficacia nel controllo dell'asma in base a test di funzionalità polmonare, alle esacerbazioni asmatiche, ai sintomi e all'uso di salbutamolo come farmaco di soccorso (Terzano et al., 2003).

Popolazione pediatrica

Asma

In uno studio randomizzato in doppio cieco, "double-dummy", multicentrico, a gruppi paralleli è stata messa a confronto l'efficacia e la sicurezza del beclometasone dipropionato nebulizzato e beclometasone dipropionato somministrato tramite inalatori predosati in 151 pazienti di età compresa fra i 6 e i 16 anni, con asma da moderato a grave per 4 settimane. Al termine dello studio, il picco di flusso espiratorio del mattino (endpoint primario), i punteggi dei sintomi clinici e l'uso di salbutamolo come farmaco di soccorso hanno evidenziato miglioramenti simili rispetto al basale per entrambi i gruppi di trattamento. I due trattamenti sono stati entrambi ben tollerati (Bisca et al., 2003).

In uno studio in aperto, multicentrico, randomizzato, controllato della durata di 14 settimane è stata valutata l'efficacia e la sicurezza del beclometasone dipropionato nebulizzato nel trattamento dell'asma grave persistente in bambini di età compresa fra i 6 mesi e i 6 anni, rispetto ad una sospensione di budesonide per nebulizzatore. In questo studio, il 40,4% e il 51,7% dei pazienti nei gruppi trattati rispettivamente con beclometasone dipropionato nebulizzato e budesonide non hanno evidenziato un'esacerbazione maggiore (endpoint primario). Entrambi i trattamenti sono stati associati ad una evidente riduzione del respiro sibilante notturno e del numero di giorni in cui è stato necessario ricorrere all'uso di corticosteroidi. Il cortisolo urinario e l'andamento di altezza e peso nel tempo non sono stati influenzati da nessuno dei due trattamenti e del beclometasone dipropionato nebulizzato ha confermato di non avere alcun effetto sul metabolismo osseo (Delacourt et al., 2003).

Respiro sibilante

In uno studio controllato, randomizzato, in doppio cieco, di 12 settimane, il beclometasone dipropionato nebulizzato è stato valutato in 276 bambini di età compresa tra 1 e 4 anni con respiro sibilante ricorrente (wheezing) frequente. L'uso regolare del beclometasone dipropionato nebulizzato in associazione a salbutamolo di soccorso aumenta in modo significativo la percentuale di giorni liberi da sintomi (endpoint primario, definito come la mancanza di sibili, tosse, respiro corto e risvegli notturni di bambini/genitori nelle 24 ore) ($69,6 \pm 20,89$ [DS]; $P = 0,034$) vs placebo/salbutamolo di soccorso ($61,0 \pm 24,83$ [DS]), ma non verso la associazione beclometasone dipropionato nebulizzato /salbutamolo di soccorso ($64,9 \pm 24,74$ [DS]) indipendentemente dalla presenza di fattori di rischio per lo sviluppo di asma. Inoltre, il tempo alla prima esacerbazione è stato più lungo nei bambini trattati con beclometasone dipropionato nebulizzato. Per quanto riguarda la sicurezza, non sono state rilevate variazioni nei valori del cortisolo nella saliva della mattina (Papi et al., 2009).

5.2 Proprietà farmacocinetiche

Beclometasone dipropionato (BDP) è un profarmaco che viene idrolizzato tramite enzimi esterasi al metabolita attivo beclometasone monopropionato (B17MP), il metabolita più abbondante nel plasma.

Assorbimento

Dopo l'inalazione, l'assorbimento sistemico di BDP invariato avviene principalmente attraverso i polmoni con trascurabile assorbimento orale della dose ingerita. L'assorbimento sistemico del principale metabolita attivo B17MP deriva sia da deposizione polmonare che da assorbimento orale della dose ingerita. La biodisponibilità della somministrazione orale di BDP è trascurabile ma la conversione pre-sistemica a B17MP si traduce nell'assorbimento di circa il 40% della porzione ingerita come B17MP. La biodisponibilità assoluta dopo l'inalazione è di circa il 2% e il 62% della dose nominale rispettivamente per BDP e B17MP.

Distribuzione

Il legame con le proteine plasmatiche è moderatamente elevato. A seguito di somministrazione endovenosa, la distribuzione di BDP e del suo metabolita attivo, B17MP, è caratterizzata da un'elevata clearance plasmatica (rispettivamente 150 e 120 L/h), con un piccolo volume di distribuzione allo stato stazionario per BDP (20 L) e maggiore distribuzione tissutale per il suo metabolita attivo (424 L).

Biotrasformazione

Il prodotto principale del metabolismo è il metabolita attivo (B17MP). Si formano anche metaboliti inattivi minori, beclometasone-21-monopropionato (B21MP) e beclometasone (BOH), ma il loro contributo all'esposizione sistemica è minimo.

Eliminazione

BDP viene eliminato molto rapidamente dalla circolazione sistemica, attraverso il metabolismo mediato da enzimi esterasi che si trovano nella maggior parte dei tessuti. L'escrezione renale di BDP e dei suoi metaboliti è trascurabile, l'escrezione fecale è la principale via di eliminazione di BDP, prevalentemente come metaboliti polari. Le emivite di eliminazione terminale sono 0,5 ore e 2,7 ore, rispettivamente per BDP e B17MP.

Linearità/Non linearità

Vi è un aumento approssimativamente lineare nell'esposizione sistemica del metabolita attivo B17MP con l'aumento della dose inalata.

Popolazioni speciali

La farmacocinetica di BDP in pazienti con insufficienza renale o epatica non è stata studiata; tuttavia, non è previsto che la compromissione epatica modifichi il profilo farmacocinetico e di sicurezza di BDP dato che BDP è sottoposto a un metabolismo molto rapido tramite enzimi esterasi presenti nei liquidi intestinali, nel siero, nei polmoni e nel fegato per originare prodotti più polari, B21MP, B17MP e BOH. Poiché BDP o i suoi metaboliti non sono stati rintracciati nelle urine, non si prevede un aumento dell'esposizione sistemica nei pazienti con compromissione renale.

Agenzia Italiana del Farmaco

5.3 Dati preclinici di sicurezza

Gli effetti tossici preclinici di beclometasone dipropionato erano limitati a quelli associati a iperstimolazione dell'azione farmacologica riconosciuta.

Negli studi di tossicità a dosi ripetute, la somministrazione di beclometasone dipropionato per nebulizzatore ai ratti (per 180 giorni) e ai cani (per 90 giorni) non ha provocato alcuna alterazione al peso corporeo, alle cellule ematiche o al trofismo della mucosa delle vie respiratorie. Le funzioni epatica e renale si sono mantenute entro valori normali.

Beclometasone ha evidenziato effetti teratogeni ed embrioletali negli animali dopo la somministrazione sottocutanea e orale. Studi condotti su animali hanno indicato che la somministrazione di glucocorticoidi in gravidanza può aumentare il rischio di ritardo di crescita intrauterina, patologie cardiovascolari e/o metaboliche negli adulti e/o disturbo neurocomportamentale.

Beclometasone dipropionato non è risultato genotossico.

In uno studio di 95 settimane su ratti trattati per inalazione non è stata osservata evidenza di cancerogenicità.

6. INFORMAZIONI FARMACEUTICHE

6.1 Elenco degli eccipienti

Polisorbato 20
Sorbitan laurato
Cloruro di sodio
Acqua per preparazioni iniettabili

6.2 Incompatibilità

Questo medicinale non deve essere miscelato con altri medicinali, ad eccezione di quelli menzionati nel paragrafo 6.6.

6.3 Periodo di validità

2 anni.

Utilizzare le fiale entro 3 mesi dalla prima apertura della busta.

6.4 Precauzioni particolari per la conservazione

Conservare le fiale in posizione verticale nella confezione originale (scatola di cartone) per proteggere il medicinale dalla luce.

6.5 Natura e contenuto del flaconcino

Ciascuna fiala in polietilene contiene 400 microgrammi di beclometasone dipropionato sospensione in 1 ml.

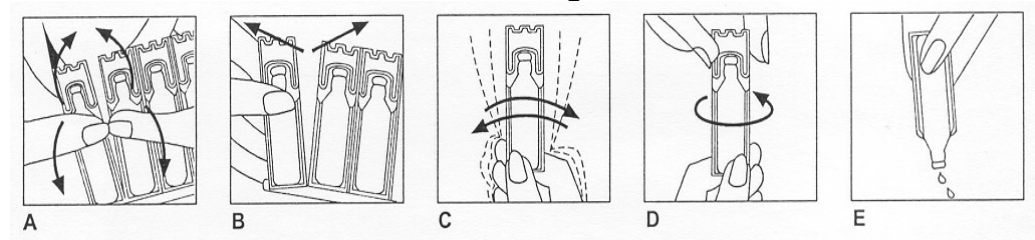
Strisce di 5 fiale sono confezionate in una busta termosaldada di PET/Al/PE (polietilene tereftalato/alluminio/polietilene).

In una scatola sono confezionate 2, 4 o 8 buste, ovvero ogni scatola contiene 10, 20 o 40 fiale.

È possibile che non tutte le confezioni siano commercializzate.

6.6 Precauzioni particolari per lo smaltimento e la manipolazione

La fiala deve essere utilizzata secondo le seguenti istruzioni:



1. Piegare la fiala avanti e indietro (Figura A).
2. Separare con cautela la fiala dalla striscia, iniziando dall'alto, poi al centro (Figura B), lasciando le altre fiale nella busta.
3. Agitare vigorosamente e capovolgere la fiala, in modo da rendere la sospensione omogenea. Ripetere questa operazione fino a quando l'intero contenuto non sia completamente disciolto e miscelato (Figura C).
4. Aprire la fiala ruotando le alette, come indicato dalla freccia (figura D).
5. Premere delicatamente la fiala e versare il contenuto nella ampolla del nebulizzatore (Figura E).

La fiala deve essere aperta immediatamente prima della somministrazione.

La fiala da 400 microgrammi è per uso singolo.

CLENIL può essere diluito. In questo caso, versare il contenuto della fiala di CLENIL nell'ampolla del nebulizzatore e aggiungere la quantità necessaria di soluzione sterile di cloruro di sodio 9 mg/ml (0,9%). Chiusa l'ampolla, agitare delicatamente al fine di miscelare il contenuto.

Utilizzare SOLO soluzione sterile di cloruro di sodio 9 mg/ml (0,9%).

Seguire le istruzioni per l'uso, la manutenzione e la pulizia del nebulizzatore indicate dal produttore.

Il medicinale non utilizzato e i rifiuti derivati da tale medicinale devono essere smaltiti in conformità alla vigente normativa locale.

7. TITOLARE DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

Chiesi Farmaceutici S.p.A., Via Palermo 26/A, Parma

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

023103195 - "400 MICROGRAMMI SOSPENSIONE PER NEBULIZZATORE" 10 FIALE
IN PE DA 1 ML

023103207 - "400 MICROGRAMMI SOSPENSIONE PER NEBULIZZATORE" 20 FIALE
IN PE DA 1 ML

023103219 - "400 MICROGRAMMI SOSPENSIONE PER NEBULIZZATORE" 40 FIALE
IN PE DA 1 ML

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

10. DATA DI REVISIONE DEL TESTO:

Agenzia Italiana del Farmaco