RIASSUNTO DELLE CARATTERISTICHE DEL PRODOTTO

1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE

INUVER 200 microgrammi/12 microgrammi per inalazione, polvere per inalazione.

2. COMPOSIZIONE QUALITATIVA E QUANTITATIVA

Ogni dose erogata contiene:
200 microgrammi di beclometasone dipropionato anidro e 12 microgrammi di formoterolo fumarato diidrato.
Questo equivale ad una dose erogata (dose che esce dal boccaglio) di 173,9 microgrammi di beclometasone dipropionato e 10,4 microgrammi di formoterolo fumarato diidrato.

Eccipiente(i) con effetti noti:
Ogni dose erogata contiene 19,75 mg di lattosio.

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

3. FORMA FARMACEUTICA

Polvere per inalazione.

Polvere bianca o quasi bianca.

4. INFORMAZIONI CLINICHE

4.1 Indicazioni terapeutiche

ASMA
INUVER è indicato nel trattamento regolare dell'asma quando l'uso di un prodotto di associazione (corticosteroidi per via inalatoria e beta$_2$-agonisti a lunga durata d'azione) è appropriato:
- in pazienti non adeguatamente controllati con corticosteroidi per via inalatoria e beta$_2$-agonisti per via inalatoria a breve durata d'azione usati "al bisogno" oppure
- in pazienti che sono già adeguatamente controllati sia con corticosteroidi per via inalatoria che con beta$_2$-agonisti a lunga durata d'azione.

INUVER è indicato in pazienti adulti.

Broncopneumopatia Cronica Ostruttiva (BPCO)
Trattamento sintomatico di pazienti con BPCO grave (FEV_1 < 50% del valore normale predetto) e anamnesi di riacutizzazioni ripetute, con presenza di sintomi significativi nonostante la terapia regolare con broncodilatatori a lunga durata d'azione.

Documento reso disponibile da AIFA il 09/05/2023
Esula dalla competenza dell'AIFA ogni eventuale disputa concernente i diritti di proprietà industriale e la tutela brevettuale dei dati relativi all'AIC dei medicinali e, pertanto, l'Agenzia non può essere ritenuta responsabile in alcun modo di eventuali violazioni da parte del titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio (o titolare AIC).
Agenzia Italiana del Farmaco

4.2 Posologia e modo di somministrazione

ASMA

INUVER non è indicato per il trattamento iniziale dell'asma. Il dosaggio di INUVER è su base individuale e deve essere adattato in relazione alla gravità della patologia. Ciò deve essere preso in considerazione non solo quando si inizia il trattamento con l'associazione, ma anche quando il dosaggio viene modificato. Se un paziente dovesse aver bisogno di una combinazione di dosi diverse da quelle disponibili con l'associazione fissa, si devono prescrivere le dosi appropriate di beta$_2$-agonisti e/o corticosteroidi in inalatori separati.

Essendo INUVER caratterizzato da una distribuzione di particelle extrafini, è necessario un adattamento della dose quando un paziente passa da una formulazione con una distribuzione di particelle non extrafini a INUVER polvere per inalazione. Quando i pazienti effettuano il cambiamento dai trattamenti precedenti, si deve considerare che la dose totale giornaliera raccomandata di beclometasone dipropionato per INUVER polvere per inalazione e' inferiore rispetto agli attuali prodotti con particelle non extrafini che contengono beclometasone dipropionato e deve essere quindi adattata al bisogno del singolo paziente. Tuttavia, i pazienti che passano da INUVER soluzione pressurizzata per inalazione a INUVER polvere per inalazione non richiedono adattamenti del dosaggio.

Dose raccomandata per adulti a partire dai 18 anni di età
Un' inalazione due volte al giorno.
La dose giornaliera massima è di **2 inalazioni**.

INUVER 200 microgrammi/12 microgrammi deve essere usato esclusivamente come terapia di mantenimento.
Un dosaggio diverso (INUVER 100 microgrammi/6 microgrammi) è disponibile per la terapia di mantenimento e al bisogno.
I pazienti devono essere controllati regolarmente dal medico, in modo da garantire che il dosaggio di INUVER rimanga ottimale e che sia modificato solo su consiglio del medico. I pazienti devono essere avvisati di assumere INUVER tutti i giorni, anche quando sono asintomatici.

BPCO

Dose raccomandata per adulti a partire dai 18 anni di età:
Un' inalazione due volte al giorno.
La dose giornaliera massima è di **2 inalazioni.**

Gruppi speciali di pazienti
Non occorre modificare la dose nei pazienti anziani.
Non ci sono dati disponibili sull'uso di INUVER in pazienti con compromissione epatica o compromissione renale (vedere paragrafo 5.2).

Documento reso disponibile da AIFA il 09/05/2023
Esula dalla competenza dell'AIFA ogni eventuale disputa concernente i diritti di proprietà industriale e la tutela brevettuale dei dati relativi all'AIC dei medicinali e, pertanto, l'Agenzia non può essere ritenuta responsabile in alcun modo di eventuali violazioni da parte del titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio (o titolare AIC).
Agenzia Italiana del Farmaco

Popolazione pediatrica
INUVER 200/12 microgrammi non deve essere utilizzato nei bambini e negli adolescenti di età inferiore a 18 anni.

Modo di somministrazione
INUVER è per uso inalatorio.

Nexthaler è un inalatore che si attiva col respiro. E' stato dimostrato che pazienti con asma moderata e grave e pazienti con BPCO sono in grado di produrre un flusso inspiratorio sufficiente ad attivare il rilascio della dose da Nexthaler (vedere paragrafo 5.1). L'erogazione di INUVER con Nexthaler è indipendente dal flusso inspiratorio, nell'intervallo di valori che questa popolazione di pazienti è in grado di raggiungere attraverso l'inalatore.

L'uso corretto dell'inalatore Nexthaler è essenziale per il successo del trattamento. Si deve avvertire il paziente di leggere attentamente il Foglio Illustrativo e seguire le istruzioni per l'uso ivi descritte. Per praticità del medico prescrittore, queste istruzioni sono riportate qui di seguito.

Il numero di dosi visibile nella finestra indicatrice posta nella parte inferiore del corpo esterno dell'inalatore non diminuisce al richiudersi del cappuccio se il paziente non ha inalato attraverso l'inalatore.

Il paziente deve essere istruito ad aprire il cappuccio dell'inalatore solo quando necessario. Nel caso in cui il paziente abbia aperto l'inalatore ma non abbia inalato ed il cappuccio venga poi richiuso, la dose viene riconvogliata nel serbatoio della polvere all'interno dell'inalatore; la dose successiva può tranquillamente essere inalata.
Dopo ogni inalazione i pazienti devono risciacquare la bocca o fare gargarismi con l'acqua o lavarsi i denti (vedere paragrafo 4.4).

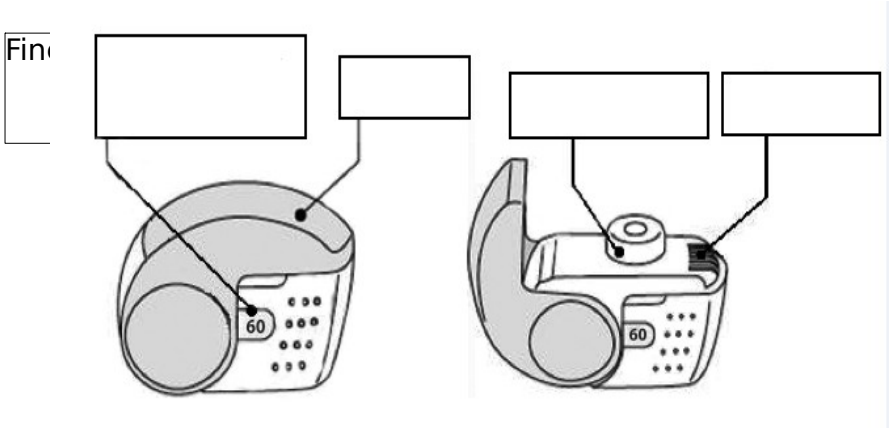
ISTRUZIONI PER L'USO DELL'INALATORE NEXTHALER

A. **Contenuto della Confezione**
Per informazioni sul contenuto della confezione vedi paragrafo 6.5.
Se il contenuto della confezione non corrisponde a quanto dichiarato nel paragrafo 6.5, riconsegni l'inalatore alla persona che glielo ha fornito e se ne procuri uno nuovo.

B. **Avvertenze e Precauzioni Generali**
- Non rimuova l'inalatore dalla sua busta se non intende usarlo immediatamente.
- Usi l'inalatore esclusivamente nel modo indicato.
- Tenga chiuso il cappuccio dell'inalatore fino al momento dell'assunzione della sua dose.
- Quando non utilizza l'inalatore, lo conservi in un luogo pulito e asciutto.
- **Non** tenti di smontare l'inalatore Nexthaler per nessun motivo.

C. **Caratteristiche principali dell'inalatore Nexthaler**

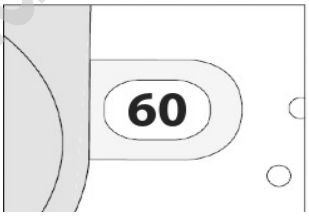
Documento reso disponibile da AIFA il 09/05/2023
Esula dalla competenza dell'AIFA ogni eventuale disputa concernente i diritti di proprietà industriale e la tutela brevettuale dei dati relativi all'AIC dei medicinali e, pertanto, l'Agenzia non può essere ritenuta responsabile in alcun modo di eventuali violazioni da parte del titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio (o titolare AIC).
Agenzia Italiana del Farmaco



L’assunzione di una dose dall’inalatore Nexthaler richiede solo tre semplici passaggi: Apertura, Inalazione, Chiusura

D. **Prima di usare un nuovo inalatore Nexthaler**

1. **Apra la busta ed estragga l’inalatore.**
   - **Non** usi l’inalatore se la busta non è sigillata o è danneggiata – lo riporti al fornitore e se ne procuri uno nuovo.
   - Usi l’etichetta sulla confezione per scriverci la data di apertura della busta.
2. **Controlli l’inalatore.**
   - Se l’inalatore appare rotto o danneggiato, lo riporti al fornitore e se ne procuri uno nuovo.
3. **Controlli la finestra del contadosi. Se l’inalatore è nuovo, nella finestra del contadosi appare il numero “60”.**
   - **Non** usi un inalatore nuovo se il numero indicato è inferiore a “60” – lo riporti al fornitore e se ne procuri uno nuovo.



E. **Come usare l’inalatore Nexthaler**

1. Se non é sicuro di ricevere la dose in modo corretto, contatti il farmacista o il medico.
2. Se non è sicuro che il numero indicato dal contadosi sia sceso di una unità dopo l’inalazione, aspetti fino alla dose successiva programmata e la assuma normalmente. Non prenda una dose doppia.

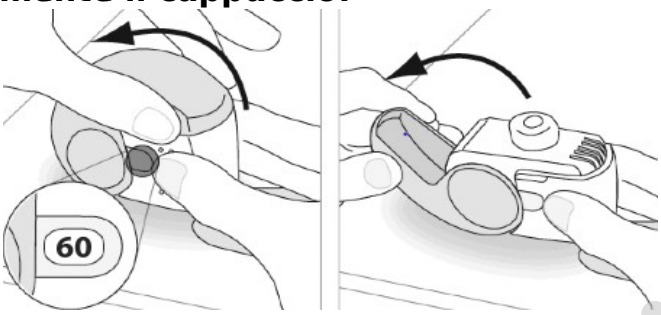
E.1. **Apertura**

1. **Tenga l’inalatore ben saldo in posizione verticale.**
2. **Controlli il numero di dosi rimaste: qualsiasi numero compreso tra “1” e “60” indica che vi sono ancora delle dosi.**

Documento reso disponibile da AIFA il 09/05/2023
Esula dalla competenza dell’AIFA ogni eventuale disputa concernente i diritti di proprietà industriale e la tutela brevettuale dei dati relativi all’AIC dei medicinali e, pertanto, l’Agenzia non può essere ritenuta responsabile in alcun modo di eventuali violazioni da parte del titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio (o titolare AIC).
Agenzia Italiana del Farmaco

- Se la finestra del contadosi indica “0”, significa che non vi sono più dosi rimaste – l’inalatore deve essere smaltito ed è necessario procurarsene uno nuovo.

3. **Apra completamente il cappuccio.**

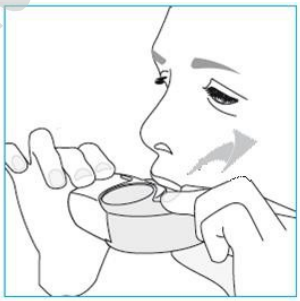


4. **Prima dell’inalazione, espiri il più possibile.**
   - **Non** respiri attraverso l’inalatore.

E.2. **Inalazione**

Quando possibile, resti in piedi o si sieda in posizione verticale durante l´inalazione.

1. **Sollevi l’inalatore, lo porti all’altezza della bocca e richiuda le labbra intorno al boccaglio.**
   - **Non** copra la presa d’aria mentre tiene l’inalatore.
   - **Non** inali attraverso la presa d’aria.
2. **Inspiri rapidamente e profondamente attraverso la bocca.**
   - Può percepire un certo sapore in bocca mentre assume la dose.
   - Può sentire o avvertire un “click” mentre assume la dose.
   - **Non** respiri attraverso il naso.
   - **Non** sposti le labbra dall’inalatore durante l’inalazione.

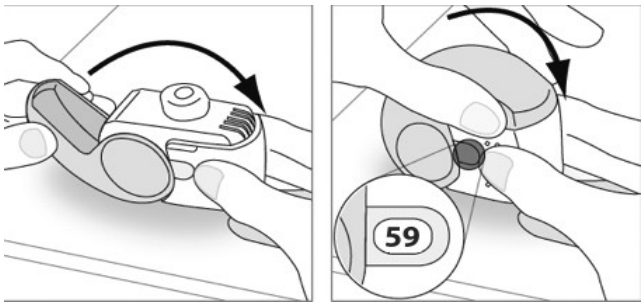


3. **Rimuova l’inalatore dalla bocca.**
4. **Trattenga il respiro per 5 o 10 secondi o per un tempo che le è agevole.**
5. **Espiri lentamente.**
   - **Non** respiri attraverso l’inalatore.

E.3. **Chiusura**

1. **Riposizioni l’inalatore in verticale e richiuda completamente il cappuccio.**
2. **Controlli che il contadosi abbia scalato di un numero.**

Documento reso disponibile da AIFA il 09/05/2023
Esula dalla competenza dell’AIFA ogni eventuale disputa concernente i diritti di proprietà industriale e la tutela brevettuale dei dati relativi all’AIC dei medicinali e, pertanto, l’Agenzia non può essere ritenuta responsabile in alcun modo di eventuali violazioni da parte del titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio (o titolare AIC).
Agenzia Italiana del Farmaco



3. **Se ha bisogno di assumere un'altra dose, ripeta le operazioni dal punto E.1 al punto E.3.**

F. **Pulizia**

- Normalmente non è necessario pulire l'inalatore.
- Se necessario, può mantenere l'inalatore pulito dopo l'utilizzo passando sull'apparecchio un panno o un fazzoletto di carta asciutto.
  - **Non** pulisca l'inalatore con acqua o altri liquidi. Tenga l'apparecchio sempre asciutto.

G. **Conservazione e smaltimento**

Per informazioni sulle condizioni di conservazione e le istruzioni per lo smaltimento, vedere le sezioni 6.4 e 6.6.

4.3 Controindicazioni

Ipersensibilità al principio attivo, alle proteine del latte o ad uno qualsiasi degli eccipienti elencati al paragrafo 6.1.

4.4 Avvertenze speciali e precauzioni d' impiego

Si raccomanda di ridurre gradualmente la dose quando si interrompe il trattamento; il trattamento non deve quindi essere interrotto bruscamente.

Il trattamento dell'asma deve essere eseguito normalmente sulla base di un programma graduale e la risposta del paziente deve essere controllata sia clinicamente sia mediante test di funzionalità respiratoria.
Occorre prestare attenzione, da parte del medico, se il paziente non ritiene il trattamento efficace. L'aumento dell'uso di broncodilatatori di emergenza è indice di un peggioramento delle condizioni di base e giustifica una rivalutazione della terapia antiasmatica. Il peggioramento improvviso e progressivo del controllo dell'asma è potenzialmente pericoloso per la vita ed il paziente deve essere urgentemente sottoposto a valutazione medica. Deve essere presa in considerazione la necessità di aumentare il trattamento con corticosteroidi, per via inalatoria o per terapia orale, o iniziare un trattamento con antibiotici se si sospetta una infezione.
I pazienti non devono iniziare INUVER durante un'esacerbazione oppure se hanno un significativo peggioramento o un deterioramento acuto dell'asma. Durante il trattamento con INUVER possono manifestarsi eventi avversi gravi correlati all'asma ed esacerbazioni. Si deve chiedere ai pazienti di continuare

Documento reso disponibile da AIFA il 09/05/2023
Esula dalla competenza dell'AIFA ogni eventuale disputa concernente i diritti di proprietà industriale e la tutela brevettuale dei dati relativi all'AIC dei medicinali e, pertanto, l'Agenzia non può essere ritenuta responsabile in alcun modo di eventuali violazioni da parte del titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio (o titolare AIC).
Agenzia Italiana del Farmaco

il trattamento ma di ricorrere al consiglio del medico se i sintomi dell'asma permangono non controllati o se peggiorano dopo l'inizio con INUVER.
Come con altre terapie per inalazione, si può manifestare broncospasmo paradosso, con un immediato aumento di respiro sibilante, tosse e dispnea dopo la somministrazione. Questo deve essere trattato immediatamente per via inalatoria con un broncodilatatore ad effetto rapido. INUVER deve essere sospeso immediatamente ed il paziente valutato e sottoposto ad una terapia alternativa, se necessario.

INUVER non deve essere usato come terapia iniziale dell'asma.

Si deve consigliare ai pazienti di tenere sempre a portata di mano il loro broncodilatatore a breve durata d'azione per il trattamento degli attacchi acuti di asma.

Si deve ricordare ai pazienti di assumere INUVER giornalmente come prescritto, anche quando sono asintomatici.
Quando i sintomi dell'asma sono sotto controllo, si può prendere in considerazione l'opportunità di ridurre gradualmente la dose di INUVER. È importante controllare regolarmente i pazienti se il trattamento viene ridotto. Si deve usare la più bassa dose efficace di INUVER (è disponibile un dosaggio più basso, INUVER 100 /6 microgrammi polvere per inalazione, vedere paragrafo 4.2).

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

Si possono presentare effetti sistemici con i corticosteroidi inalatori, in particolare quando prescritti ad alte dosi per periodi prolungati. Tali effetti si verificano con meno probabilità rispetto al trattamento con i corticosteroidi orali. I possibili effetti sistemici includono: sindrome di Cushing, aspetto cushingoide, soppressione surrenale, ritardo della crescita nei bambini e negli adolescenti, riduzione della densità minerale ossea, cataratta, glaucoma e, più raramente, una serie di effetti psicologici o comportamentali che comprendono iperattività psicomotoria, disturbi del sonno, ansia, depressione o aggressività (in particolare nei bambini). Pertanto è importante che la dose di corticosteroide inalatorio sia aggiustata alla dose minima con la quale si mantiene un efficace controllo dell'asma.

Documento reso disponibile da AIFA il 09/05/2023
Esula dalla competenza dell'AIFA ogni eventuale disputa concernente i diritti di proprietà industriale e la tutela brevettuale dei dati relativi all'AIC dei medicinali e, pertanto, l'Agenzia non può essere ritenuta responsabile in alcun modo di eventuali violazioni da parte del titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio (o titolare AIC).
Agenzia Italiana del Farmaco

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

Pazienti che sono stati trasferiti da una terapia con corticosteroidi orali ad una con corticosteroidi inalatori possono rimanere a rischio di un peggioramento della riserva surrenale per un considerevole periodo di tempo. Possono essere a rischio anche pazienti che hanno avuto bisogno in passato di alte dosi di corticosteroidi in casi di emergenza o che sono stati trattati per un periodo prolungato con alte dosi di corticosteroidi per via inalatoria. Occorre sempre considerare la possibilità di una compromessa funzionalità residua in situazioni di emergenza o elettive che producono stress e si deve prendere in considerazione l'adozione di un appropriato trattamento con corticosteroidi. L'entità della compromissione surrenale può richiedere il consiglio di uno specialista prima di adottare procedure specifiche.

INUVER deve essere somministrato con cautela in pazienti con tubercolosi polmonare attiva o quiescente e con infezioni fungine e virali delle vie respiratorie.

INUVER deve essere usato con cautela (che può includere il monitoraggio) in pazienti con aritmia cardiaca, specialmente nei casi di blocco atrioventricolare di terzo grado e tachiaritmia, stenosi aortica subvalvolare idiopatica, cardiomiopatia ostruttiva ipertrofica, ischemia cardiaca, grave insufficienza cardiaca, grave ipertensione arteriosa e aneurisma.

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

È richiesta cautela anche quando INUVER è utilizzato da pazienti con tireotossicosi, diabete mellito, feocromocitoma ed ipokaliemia non trattata.

La terapia con medicinali β_2-agonisti può provocare una ipokaliemia potenzialmente grave. Particolare cautela deve essere posta in pazienti affetti da asma grave poiché questo effetto può essere potenziato dalla ipossia. La ipokaliemia può anche essere potenziata da trattamenti concomitanti con altri medicinali che possono indurre ipokaliemia, come i

Documento reso disponibile da AIFA il 09/05/2023
Esula dalla competenza dell'AIFA ogni eventuale disputa concernente i diritti di proprietà industriale e la tutela brevettuale dei dati relativi all'AIC dei medicinali e, pertanto, l'Agenzia non può essere ritenuta responsabile in alcun modo di eventuali violazioni da parte del titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio (o titolare AIC).

derivati xantinici, gli steroidi ed i diuretici (vedere paragrafo 4.5). Si raccomanda di usare cautela anche nell'asma instabile, quando possono essere usati alcuni broncodilatatori "di salvataggio". Si raccomanda, in questi casi, di monitorare i livelli sierici di potassio.

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

Se si deve effettuare un'anestesia con anestetici alogenati, occorre assicurarsi che INUVER non venga somministrato da almeno 12 ore prima dell'inizio dell'anestesia, dal momento che sussiste il rischio di aritmie cardiache.

I pazienti devono essere informati di risciacquare la bocca o fare gargarismi con acqua o lavarsi i denti dopo aver inalato la dose prescritta per, minimizzare il rischio di infezioni fungine orofaringee e di disfonia.

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.

Il medicinale contiene lattosio. Il lattosio contiene piccole quantità di proteine del latte, che possono causare reazioni allergiche.

4.5 Interazioni con altri medicinali ed altre forme d' interazione

Interazioni farmacocinetiche
Il beclometasone dipropionato si metabolizza molto rapidamente tramite gli enzimi esterasi.

Il beclometasone dipende in misura minore dal metabolismo del CYP3A rispetto ad altri corticosteroidi e, in generale le 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
L'utilizzo di beta-bloccanti (inclusi i colliri) deve essere evitato in pazienti asmatici. Se vengono somministrati beta-bloccanti per ragioni impellenti, l'effetto del formoterolo sará ridotto o annullato.

L'uso di altri farmaci beta-adrenergici può dar luogo ad effetti potenzialmente additivi, pertanto si richiede cautela nella prescrizione di

Documento reso disponibile da AIFA il 09/05/2023
Esula dalla competenza dell'AIFA ogni eventuale disputa concernente i diritti di proprietà industriale e la tutela brevettuale dei dati relativi all'AIC dei medicinali e, pertanto, l'Agenzia non può essere ritenuta responsabile in alcun modo di eventuali violazioni da parte del titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio (o titolare AIC).
Agenzia Italiana del Farmaco

teofillina o di altri farmaci beta-adrenergici contemporaneamente al formoterolo.
Il trattamento concomitante con chinidina, disopiramide, procainamide, fenotiazine, alcuni antistaminici (ad es. terfenadina), inibitori delle monoammino-ossidasi e antidepressivi triciclici può causare un prolungamento dell'intervallo QTc e aumentare il rischio di aritmie ventricolari.

Inoltre, L-dopa, L-tiroxina, ossitocina ed alcool possono alterare la tolleranza cardiaca nei confronti dei beta-2 simpaticomimetici.
Il trattamento concomitante con inibitori delle monoammino-ossidasi, inclusi agenti con proprietà simili come furazolidone e procarbazina, può precipitare reazioni ipertensive.
Esiste un elevato rischio di aritmie in pazienti sottoposti simultaneamente ad anestesia con idrocarburi alogenati.
Il trattamento concomitante con derivati xantinici, steroidi o diuretici può potenziare un possibile effetto di ipokaliemia dei beta$_2$-agonisti (vedere paragrafo 4.4). In pazienti trattati con glucosidi digitalici, una ipokaliemia può incrementare la predisposizione alle aritmie.

4.6 Fertilità, gravidanza e allattamento

Gravidanza
Non vi sono dati clinici rilevanti sull'uso di INUVER in donne in gravidanza. Studi nell'animale con l'associazione di beclometasone dipropionato e formoterolo hanno evidenziato segni di tossicità sulla riproduzione e sul feto dopo elevata esposizione sistemica (vedere paragrafo 5.3). E' noto che elevate dosi di corticosteroidi somministrati negli animali gravidi causano anomalie nello sviluppo fetale, inclusa palatoschisi e ritardo della crescita intrauterina. A causa dell'effetto tocolitico degli agenti beta2-simpaticomimetici occorre esercitare particolare cautela durante il travaglio. L'uso di formoterolo non è raccomandato durante la gravidanza, ed in particolare alla fine della gravidanza o durante il travaglio, a meno che non esista nessun'altra (e più sicura) alternativa disponibile.
INUVER deve essere usato durante la gravidanza solamente se i benefici attesi superino i potenziali rischi.

Allattamento
Non ci sono dati clinici rilevanti sull'uso di INUVER durante l'allattamento nella specie umana.
Nonostante non ci siano disponibili dati provenienti da studi sugli animali, è ragionevole ritenere che il beclometasone dipropionato sia escreto nel latte materno, come altri corticosteroidi.
Mentre non è noto se il formoterolo passi nel latte materno umano, é stato rilevato nel latte di animali.
Deve essere presa la decisione se interrompere l'allattamento al seno o interrompere la terapia/astenersi dalla terapia con INUVER, tenendo in considerazione il beneficio dell'allattamento per il bambino e il beneficio della terapia per la donna.

Documento reso disponibile da AIFA il 09/05/2023
Esula dalla competenza dell'AIFA ogni eventuale disputa concernente i diritti di proprietà industriale e la tutela brevettuale dei dati relativi all'AIC dei medicinali e, pertanto, l'Agenzia non può essere ritenuta responsabile in alcun modo di eventuali violazioni da parte del titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio (o titolare AIC).
Agenzia Italiana del Farmaco

Fertilità
Non sono disponibili dati sugli esseri umani. In studi effettuati nei ratti, la presenza di beclometasone dipropionato ad alte dosi nel trattamento combinato è stata associata a ridotta fertilità femminile ed embriotossicità (vedere paragrafo 5.3).

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

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

4.8 Effetti indesiderati

La sicurezza di INUVER polvere per inalazione è stata valutata principalmente con il dosaggio più basso 100 microgrammi/6 microgrammi. La reazione avversa più comune è tremore. In uno studio clinico con INUVER 100 microgrammi/6 microgrammi della durata di 12 settimane, il tremore è stato osservato solo con il regime di dosaggio più elevato (400 microgrammi/24 microgrammi al giorno), si è manifestato più frequentemente all'inizio del trattamento e con intensità lieve. Nessun paziente ha dovuto sospendere lo studio a causa del tremore.

Esperienza negli studi clinici con pazienti asmatici
La sicurezza di INUVER 100 microgrammi/6 microgrammi è stata valutata in studi clinici con il principio attivo in confronto a placebo nei quali 719 pazienti di età uguale e superiore a 12 anni affetti da asma di varia gravità sono stati esposti al farmaco. L'incidenza delle reazioni avverse riportata nella tabella sottostante si riferisce a pazienti asmatici di età uguale e superiore a 12 anni, ed è basata sui dati relativi alla sicurezza provenienti da due studi clinici pilota in cui INUVER 100/6 microgrammi è stato somministrato alle dosi raccomandate in questo RCP per un periodo compreso tra 8 e 12 settimane. Negli studi clinici con INUVER 100/6 microgrammi non sono stati osservati disturbi psichiatrici, ma questi sono stati comunque riportati nella tabella come un potenziale effetto di classe dei corticosteroidi per via inalatoria.

Agenzia Italiana del Farmaco

Documento reso disponibile da AIFA il 09/05/2023
Esula dalla competenza dell'AIFA ogni eventuale disputa concernente i diritti di proprietà industriale e la tutela brevettuale dei dati relativi all'AIC dei medicinali e, pertanto, l'Agenzia non può essere ritenuta responsabile in alcun modo di eventuali violazioni da parte del titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio (o titolare AIC).

Di seguito sono riportati gli effetti indesiderati che sono stati correlati a beclometasone dipropionato e formoterolo in associazione fissa (INUVER), elencati secondo classificazione per sistemi e organi. Le frequenze sono state definite come segue: molto comune (≥ 1/10), comune (≥ 1/100, <1/10), non comune (≥ 1/1.000 e <1/100), raro (≥ 1/10.000 e < 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	Nasofaringite	Non comune
	Candidiasi orale	Non comune
	Polmonite (in pazienti con BPCO)	Comune
Disturbi del metabolismo e della nutrizione	Ipertrigliceridemia	Non comune
Disturbi psichiatrici	Iperattività psicomotoria, disturbo del sonno, ansia, depressione, aggressività, alterazioni comportamentali (prevalentemente nei bambini)	Non nota
Disturbi agli occhi	Visione offuscata (vedere anche sezione 4.4.)	Non nota
Patologie del sistema nervoso	Tremore	Comune
	Cefalea	Non comune
Patologie cardiache	Tachicardia	Non comune
	Bradicardia sinusale	Non comune
	Angina pectoris	Non comune
	Ischemia miocardica	Non comune
Patologie respiratorie, toraciche e mediastiniche	Irritazione alla gola, esacerbazione dell’asma	Non comune
	Dispnea	Non comune
	Dolore orofaringeo	Non comune
	Disfonia	Non comune
	Tosse	Non comune
Patologie	Nausea	Non comune

Documento reso disponibile da AIFA il 09/05/2023
Esula dalla competenza dell’AIFA ogni eventuale disputa concernente i diritti di proprietà industriale e la tutela brevettuale dei dati relativi all’AIC dei medicinali e, pertanto, l’Agenzia non può essere ritenuta responsabile in alcun modo di eventuali violazioni da parte del titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio (o titolare AIC).
Agenzia Italiana del Farmaco

gastrointestinali		
Patologie sistemiche e condizioni relative alla sede di somministrazione	Affaticamento	Non comune
	Irritabilità	Non comune
Esami diagnostici	Intervallo QT dell'elettrocardiogramma prolungato	Non comune
	Cortisolo libero urinario ridotto	Non comune
	Cortisolo ematico diminuito	Non comune
	Potassio ematico aumentato	Non comune
	Glucosio ematico aumentato	Non comune
	Scarsa progressione dell'onda R all'elettrocardiogramma	Non comune

Tra le reazioni avverse osservate, quelle tipicamente associate con formoterolo sono: tremore, cefalea, tachicardia, bradicardia sinusale, angina pectoris, ischemia miocardica, prolungamento dell'intervallo QT.

Tra le reazioni avverse osservate, quelle tipicamente associate al beclometasone dipropionato sono: nasofaringite, candidiasi orale, disfonia, irritazione alla gola, irritabilità, cortisolo libero urinario ridotto, cortisolo ematico diminuito, glucosio ematico aumentato.

Ulteriori reazioni avverse, non osservate nell'esperienza clinica con INUVER 100 microgrammi/6 microgrammi ma tipicamente associate con la somministrazione per via inalatoria di beclometasone dipropionato includono altre infezioni fungine orali. Alterazioni del gusto sono state segnalate occasionalmente durante terapia inalatoria corticosteroidea.

Riguardo le misure da prendere per minimizzare l'insorgenza di infezioni fungine orali, candidiasi orale e disfonia, vedere il paragrafo 4.4.

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

Ulteriori reazioni avverse, non osservate nell'esperienza clinica con INUVER 100 microgrammi/6 microgrammi a dosi terapeutiche ma tipicamente associate con la somministrazione di beta$_2$-agonisti come il formoterolo, sono

Documento reso disponibile da AIFA il 09/05/2023
Esula dalla competenza dell'AIFA ogni eventuale disputa concernente i diritti di proprietà industriale e la tutela brevettuale dei dati relativi all'AIC dei medicinali e, pertanto, l'Agenzia non può essere ritenuta responsabile in alcun modo di eventuali violazioni da parte del titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio (o titolare AIC).
Agenzia Italiana del Farmaco

palpitazioni, fibrillazione atriale, extrasistole ventricolari, tachiaritmia, ipokaliemia potenzialmente grave e aumento/diminuzione della pressione sanguigna. Durante la terapia inalatoria con formoterolo sono state segnalate occasionalmente insonnia, capogiro, irrequietezza ed ansia. Il formoterolo può inoltre causare crampi muscolari, mialgia.
Sono state osservate anche reazioni di ipersensibilità che includono eruzione cutanea, orticaria, prurito, eritema ed edema a carico di occhi, viso, labbra e gola (angioedema).

Come per altre terapie inalatorie, si può manifestare broncospasmo paradosso, con un immediato aumento di respiro sibilante, tosse e dispnea dopo l'inalazione (vedere anche paragrafo 4.4).

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.aifa.gov.it/content/segnalazioni-reazioni-avverse

4.9 Sovradosaggio

La dose più elevata raccomandata di INUVER per una singola somministrazione è di 1 inalazione.

Per quanto riguarda la formulazione in soluzione pressurizzata per inalazione, in pazienti asmatici sono state studiate dosi per inalazione fino a dodici erogazioni cumulative di 100 microgrammi/6 microgrammi (per un totale di 1200 microgrammi di beclometasone dipropionato e di 72 microgrammi di formoterolo). Questi trattamenti cumulativi non hanno provocato anomalie dei parametri vitali, né reazioni avverse gravi o non gravi.

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

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

Inalazioni acute di beclometasone dipropionato a dosi maggiori di quelle raccomandate possono comportare una soppressione temporanea della

Documento reso disponibile da AIFA il 09/05/2023
Esula dalla competenza dell'AIFA ogni eventuale disputa concernente i diritti di proprietà industriale e la tutela brevettuale dei dati relativi all'AIC dei medicinali e, pertanto, l'Agenzia non può essere ritenuta responsabile in alcun modo di eventuali violazioni da parte del titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio (o titolare AIC).
Agenzia Italiana del Farmaco

funzione surrenale. In questo caso non sono necessarie azioni di emergenza, in quanto la funzione surrenale viene ripristinata in pochi giorni, come è stato verificato dalle rilevazioni di cortisolo plasmatico. In questi pazienti il trattamento deve essere continuato con dosi sufficienti per il controllo dell'asma.

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

Sovradosaggi terapeuti in singola dose fino a 800 microgrammi di beclometasone dipropionato e 48 microgrammi di formoterolo, somministrati mediante INUVER 100 microgrammi/ 6 microgrammi, in pazienti con BPCO sono generalmente sicuri e ben tollerati.

5. PROPRIETA' FARMACOLOGICHE

5.1 Proprietà farmacodinamiche

Categoria farmacoterapeutica:
Adrenergici, inalatori; Adrenergici in associazione con corticosteroidi o altri farmaci, esclusi gli anticolinergici.
Codice ATC: R03AK08.

Meccanismo d'azione ed effetti farmacodinamici
INUVER contiene beclometasone dipropionato e formoterolo in una formulazione in polvere secca, che consente un aerosol extrafine con un diametro aerodinamico mediano di massa (MMAD) pari in media a 1,4-1,7 micron e co-deposizione dei due componenti. Le particelle in aerosol di INUVER sono in media molto più piccole delle particelle erogate nelle formulazioni non extrafini.

Uno studio di deposizione del farmaco radiomarcato effettuato in pazienti asmatici adulti con INUVER 100/6 microgrammi ha dimostrato che un'elevata porzione del farmaco (stimata al 42% della dose nominale) si deposita nei polmoni, con una deposizione omogenea attraverso le vie respiratorie. Queste caratteristiche di erogazione supportano l'uso di una bassa dose di corticosteroidi con effetti farmacodinamici locali potenziati, che si sono rivelati equivalenti alla corrispondente soluzione pressurizzata per inalazione.

I due principi attivi di INUVER hanno diverse modalità d'azione. Come per altre associazioni di corticosteroidi inalatori e beta$_2$-agonisti, si osservano effetti additivi relativamente alla riduzione delle esacerbazioni asmatiche.

Beclometasone dipropionato
Il beclometasone dipropionato somministrato per via inalatoria, alle dosi raccomandate è dotato di attività antinfiammatoria tipica dei glucocorticoidi a livello del polmone, con conseguente riduzione dei sintomi e delle

Documento reso disponibile da AIFA il 09/05/2023
Esula dalla competenza dell'AIFA ogni eventuale disputa concernente i diritti di proprietà industriale e la tutela brevettuale dei dati relativi all'AIC dei medicinali e, pertanto, l'Agenzia non può essere ritenuta responsabile in alcun modo di eventuali violazioni da parte del titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio (o titolare AIC).
Agenzia Italiana del Farmaco

esacerbazioni dell'asma e minore insorgenza di effetti avversi rispetto alla somministrazione sistemica dei corticosteroidi.

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

Esperienza clinica
ASMA (Terapia di mantenimento)
L'efficacia dei due componenti di INUVER polvere per inalazione è stata confrontata per il dosaggio inferiore (100 microgrammi/6 microgrammi) in tre diversi studi di confronto con la formulazione di 100 microgrammi/6 microgrammi soluzione pressurizzata per inalazione nel trattamento di pazienti con asma persistente di grado da moderato a grave. A livello generale, nella pratica clinica è attesa un'efficacia equivalente dei due farmaci inalatori sia alla dose di 1 che di 2 inalazioni due volte al giorno.

In uno studio l'obiettivo primario era rappresentato dalla valutazione dell'efficacia del componente corticosteroide inalato misurata dalla broncodilatazione (FEV_1 pre-dose). Un miglioramento clinicamente significativo nel FEV_1 pre-dose rispetto ai valori basali è stato osservato in 696 pazienti con asma sintomatica da moderata a grave alla fine di un periodo di trattamento di 3 mesi, alla dose di 1 inalazione due volte al giorno e 2 inalazioni due volte al giorno con entrambe le formulazioni. E' stato osservato un aumento medio di almeno 250 mL. Non è stata osservata una differenza clinicamente rilevante nel FEV_1 pre-dose tra INUVER 100/6 microgrammi polvere per inalazione e la soluzione pressurizzata per inalazione ad entrambi i dosaggi. Una significativa relazione dose-risposta è stata osservata per il picco di flusso espiratorio (PEF) del mattino. Non è stata raggiunta la significatività statistica relativamente alla relazione dose-risposta per il FEV_1 pre-dose. Le misurazioni relative al controllo dell'asma, come i punteggi relativi ai sintomi asmatici registrati al mattino e alla sera e la percentuale di giorni senza sintomi, hanno fatto registrare un significativo miglioramento rispetto al basale durante e fino alla fine del periodo di trattamento, in particolare per le due dosi più alte di entrambe le formulazioni.

Nel secondo studio l'obiettivo primario era rappresentato dalla valutazione dell'efficacia del componente $beta_2$-agonista a lunga durata d'azione di INUVER. In questo studio la broncodilatazione è stata misurata all'inizio e fino a 12 ore dopo somministrazione di dosi singole attraverso valutazioni spirometriche di serie del FEV_1 (AUC per FEV_1 relativa almeno all'80% della durata d'azione del formoterolo). Un'inalazione e quattro inalazioni di entrambe le formulazioni di INUVER 100/6 microgrammi hanno migliorato significativamente FEV_1 AUC_{0-12} rispetto al placebo. Entrambe le dosi di INUVER polvere per inalazione sono apparse non-inferiori alla corrispondente dose della soluzione pressurizzata per inalazione. E' stata riscontrata una

Documento reso disponibile da AIFA il 09/05/2023
Esula dalla competenza dell'AIFA ogni eventuale disputa concernente i diritti di proprietà industriale e la tutela brevettuale dei dati relativi all'AIC dei medicinali e, pertanto, l'Agenzia non può essere ritenuta responsabile in alcun modo di eventuali violazioni da parte del titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio (o titolare AIC).
Agenzia Italiana del Farmaco

relazione dose-risposta statisticamente significativa tra la dose bassa e la dose elevata con entrambe le formulazioni.

Nel terzo studio, dopo una fase di trattamento preliminare di 4 settimane con l'associazione fissa beclometasone dipropionato/formoterolo soluzione pressurizzata per inalazione alla dose di 1 inalazione due volte al giorno, 755 pazienti con asma stabilizzato sono stati randomizzati per ricevere un trattamento della durata di 8 settimane con il medesimo inalatore già in uso, con INUVER 100/6 microgrammi polvere per inalazione o con beclometasone dipropionato 100 microgrammi polvere per inalazione, somministrati tutti alla dose di 1 inalazione due volte al giorno. L'obiettivo primario era rappresentato dalla variazione rispetto al basale e per la durata dell'intero periodo di trattamento del flusso espiratorio medio del mattino (PEF). Dopo 8 settimane di trattamento non è stata riscontrata alcuna differenza nell'endpoint primario tra i due inalatori in associazione, che si sono rivelati significativamente migliori del beclometasone dipropionato in monoterapia. Nessuna differenza è stata rilevata tra i due inalatori in associazione in termini di misurazione dei sintomi, come il punteggio relativo al questionario sul controllo dell'asma ed il numero di giorni senza medicinali di soccorso.

BPCO
E' stato effettuato uno studio in aperto verso placebo per verificare che il flusso inspiratorio che può essere generato attraverso l'inalatore Nexthaler non è influenzato dall'età, dalle patologie e dalla gravitá della patologia del paziente, e pertanto l'attivazione e l'erogazione del farmaco attraverso l'apparecchio possono essere alla portata di tutti i pazienti. L'endpoint primario era rappresentato dalla percentuale di pazienti in ogni gruppo di età e di patologia in grado di attivare l'inalatore. Ottantanove pazienti, di età compresa tra 5 e 84 anni, inclusi pazienti con asma moderato e grave (rispettivamente $FEV_1 > 60\%$ e $\leq 60\%$ del predetto), e pazienti con BPCO moderata e grave (rispettivamente $FEV_1 \geq 50\%$ e $< 50\%$ del predetto) hanno preso parte allo studio. Tutti i pazienti, indipendentemente dall'età, dalla patologia e dalla gravità della malattia, sono stati in grado di generare un flusso inspiratorio sufficiente per attivare l'inalatore Nexthaler.

In un ulteriore studio placebo in aperto è stato dimostrato, attraverso la valutazione del profilo di inspirazione di INUVER 100/6 microgrammi che pazienti con BPCO da moderata a grave, indipendentemente dalla loro limitazione funzionale, sono stati in grado di attivare e utilizzare efficacemente il dispositivo.

5.2 Proprietà farmacocinetiche

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

Documento reso disponibile da AIFA il 09/05/2023
Esula dalla competenza dell'AIFA ogni eventuale disputa concernente i diritti di proprietà industriale e la tutela brevettuale dei dati relativi all'AIC dei medicinali e, pertanto, l'Agenzia non può essere ritenuta responsabile in alcun modo di eventuali violazioni da parte del titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio (o titolare AIC).
Agenzia Italiana del Farmaco

Assorbimento, distribuzione e biotrasformazione

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

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

La biodisponibilità assoluta dopo inalazione da un inalatore dosato pressurizzato è circa il 2% e il 62% della dose nominale rispettivamente per il beclometasone dipropionato non modificato e per il beclometasone-17-monopropionato.

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

Il beclometasone dipropionato viene metabolizzato principalmente (82%) nel suo metabolita attivo, il beclometasone-17-monopropionato.

Il legame alle proteine plasmatiche è moderatamente elevato (87%).

Eliminazione

L'escrezione fecale è la principale via di eliminazione del beclometasone dipropionato, essenzialmente come metaboliti polari. L'escrezione renale del beclometasone dipropionato e dei suoi metaboliti è trascurabile. L'emivita terminale di eliminazione é di 0,5 ore e di 2,7 ore rispettivamente per il beclometasone dipropionato e per il beclometasone-17-monopropionato.

Agenzia Italiana del Farmaco

Documento reso disponibile da AIFA il 09/05/2023

Esula dalla competenza dell'AIFA ogni eventuale disputa concernente i diritti di proprietà industriale e la tutela brevettuale dei dati relativi all'AIC dei medicinali e, pertanto, l'Agenzia non può essere ritenuta responsabile in alcun modo di eventuali violazioni da parte del titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio (o titolare AIC).

Popolazioni speciali di pazienti

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

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

Formoterolo

Assorbimento e distribuzione

Dopo l'inalazione, il formoterolo viene assorbito sia dai polmoni che dal tratto gastrointestinale. La frazione di dose inalata che viene deglutita dopo somministrazione con un inalatore pre-dosato (MDI) può variare tra il 60% e il 90%. Almeno il 65% della dose deglutita é assorbita dal tratto gastrointestinale. Il picco di concentrazione plasmatica del farmaco non modificato viene raggiunto tra 0,5 e 1 ora dopo la somministrazione orale. Il legame del formoterolo alle proteine plasmatiche è del 61-64% con un 34% di legame all'albumina. Non c'è saturazione di legame nei valori di concentrazione raggiunti alle dosi terapeutiche. L'emivita di eliminazione calcolata dopo la somministrazione orale è di 2-3 ore. L'assorbimento di formoterolo in seguito ad inalazione di dosi da 12 a 96 microgrammi di formoterolo fumarato è lineare.

Biotrasformazione

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

Eliminazione

L'escrezione cumulativa urinaria del formoterolo, in seguito ad una singola inalazione da un inalatore per polvere secca, aumenta in modo lineare nel range di dosi dai 12 ai 96 microgrammi. In media, l'8% e il 25% della dose viene escreta rispettivamente come formoterolo immodificato e formoterolo totale. In base alle concentrazioni plasmatiche misurate dopo l'inalazione di una singola dose di 120 µg in 12 soggetti sani, l'emivita di eliminazione terminale media è risultata di 10 ore. Gli enantiomeri (R,R) e (S,S) rappresentano rispettivamente circa il 40% e il 60% del farmaco immodificato escreto attraverso l'urina. Il rapporto relativo dei due

Documento reso disponibile da AIFA il 09/05/2023

Esula dalla competenza dell'AIFA ogni eventuale disputa concernente i diritti di proprietà industriale e la tutela brevettuale dei dati relativi all'AIC dei medicinali e, pertanto, l'Agenzia non può essere ritenuta responsabile in alcun modo di eventuali violazioni da parte del titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio (o titolare AIC).

Agenzia Italiana del Farmaco

enantiomeri rimane costante alle dosi studiate e non è stato osservato accumulo relativo di un enantiomero rispetto all'altro dopo dose ripetuta.
Dopo somministrazione orale (dai 40 agli 80 µg) in soggetti sani, una quantità dal 6% al 10% della dose è stata rinvenuta nell'urina come farmaco immodificato; fino all'8% della dose è stato recuperato sotto forma di glucuronide.
Il 67% della dose orale di formoterolo è escreto nell'urina (principalmente sotto forma di metaboliti) e il rimanente nelle feci. La clearance renale del formoterolo è pari a 150 ml/min.

Popolazioni speciali di pazienti
Compromissione epatica/danno renale: la farmacocinetica del formoterolo non è stata studiata in pazienti con compromissione epatica o danno renale.

Esperienza clinica
L'esposizione sistemica al beclometasone dipropionato e al formoterolo in associazione è stata confrontata con quella dei singoli componenti. Non c'è stata evidenza di interazioni farmacocinetiche o farmacodinamiche (sistemiche) tra beclometasone dipropionato e formoterolo.

Uno studio di farmacocinetica a singola dose in soggetti sani ha valutato la disponibilità polmonare (usando la tecnica del blocco del carbone) e l'esposizione sistemica totale (senza blocco del carbone) di INUVER 200/12 microgrammi formulazione DPI rispetto alla formulazione DPI di beclometasone dipropionato / formoterolo fumarato diidrato 100/6 microgrammi
I risultati di questo studio indicano che l'esposizione sistemica totale e la disponibilità polmonare di formoterolo, BDP e B17MP sono sostanzialmente le stesse dopo la somministrazione di CHF 1535 200/12 DPI (2 inalazioni) rispetto al CHF 1535 100/6 DPI (4 inalazioni): gli IC del 90% dei rapporti di trattamento (200/12 vs. 100/6) per tutte le variabili PK primarie (AUC0-t e Cmax per FF, BDP e B17MP con e senza blocco carbone) sono risultati interamente compresi tra 80% e 125% dell' intervallo di accettazione per la bioequivalenza.

5.3 Dati preclinici di sicurezza

Negli studi effettuati sugli animali trattati con beclometasone dipropionato e formoterolo, in associazione o separatamente, é stata osservata una tossicitá associata prevalentemente ad un'esagerata attivitá farmacologica. Tali effetti sono correlati all'attivitá immuno-soppressiva del beclometasone dipropionato e ai ben noti effetti cardiovascolari del formoterolo, evidenti principalmente nel cane. Non si sono riscontrati né aumenti di tossicitá né risultati inaspettati con la somministrazione dell'associazione.
Studi sulla riproduzione nel ratto hanno mostrato effetti dose-dipendenti. La presenza di beclometasone dipropionato a dosi elevate è stata associata ad una ridotta fertilità femminile, diminuzione del numero degli impianti e tossicità embriofetale. E' noto che la somministrazione di dosi elevate di corticosteroidi negli animali gravidi causa anomalie nello sviluppo fetale, inclusa palatoschisi, e ritardo della crescita intrauterina, ed è probabile che gli effetti osservati con l'associazione beclometasone dipropionato/formoterolo siano dovuti al beclometasone dipropionato. Questi effetti sono stati riscontrati solo ad una elevata esposizione sistemica al metabolita attivo beclometasone-17-

Documento reso disponibile da AIFA il 09/05/2023
Esula dalla competenza dell'AIFA ogni eventuale disputa concernente i diritti di proprietà industriale e la tutela brevettuale dei dati relativi all'AIC dei medicinali e, pertanto, l'Agenzia non può essere ritenuta responsabile in alcun modo di eventuali violazioni da parte del titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio (o titolare AIC).
Agenzia Italiana del Farmaco

monopropionato (più di 200 volte i livelli plasmatici attesi nei pazienti). Inoltre, negli studi sugli animali è stato evidenziato un incremento della durata della gestazione e del parto, un'azione attribuibile ai ben noti effetti tocolitici dei beta$_2$-simpaticomimetici. Questi effetti sono stati notati quando i livelli di formoterolo nel plasma materno erano al di sotto di quelli attesi in pazienti trattati con INUVER.

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

6. INFORMAZIONI FARMACEUTICHE

6.1 Elenco degli eccipienti

Lattosio monoidrato (che contiene piccole quantità di proteine del latte)
Magnesio stearato.

6.2 Incompatibilità

Non pertinente.

6.3 Periodo di validità

2 anni.

Dopo la prima apertura della busta, il medicinale deve essere utilizzato entro 6 mesi.

6.4 Precauzioni particolari per la conservazione

Conservare nella confezione originale per proteggere il medicinale dall'umidità.
Estrarre l'inalatore dalla sua confezione in alluminio immediatamente prima del primo utilizzo.

Precedentemente alla prima apertura della busta:
Questo medicinale non richiede alcuna temperatura particolare di conservazione.

Dopo la prima apertura della busta:
Non conservare a temperatura superiore ai 25°C.

6.5 Natura e contenuto del contenitore

Ogni scatola contiene 1, 2 o 3 inalatori Nexthaler che permettono 60 erogazioni ciascuno. Ogni inalatore è contenuto in una busta protettiva termosaldata (confezione in alluminio) in PET/Al/PE (Polietilene Tereftalato/Alluminio/ Polietilene) o PA/Al/PE (Poliammide/Alluminio/Polietilene).
E' possibile che non tutte le confezioni siano commercializzate.

Documento reso disponibile da AIFA il 09/05/2023
Esula dalla competenza dell'AIFA ogni eventuale disputa concernente i diritti di proprietà industriale e la tutela brevettuale dei dati relativi all'AIC dei medicinali e, pertanto, l'Agenzia non può essere ritenuta responsabile in alcun modo di eventuali violazioni da parte del titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio (o titolare AIC).

Agenzia Italiana del Farmaco

INUVER è un dispositivo di inalazione multidose. Il dispositivo è composto da un corpo esterno munito di una finestra che indica il numero di dosi rimaste e dotato di un cappuccio integrato. All'apertura del cappuccio, che avvia anche il meccanismo di conteggio della dose, si può notare un boccaglio attraverso il quale viene inalato il farmaco. Il corpo esterno del dispositivo ed il boccaglio sono realizzati in acrilonitrile butadiene stirene ed il cappuccio è in polipropilene.

6.6 Precauzioni particolari per lo smaltimento e la manipolazione

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

7. TITOLARE DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

CHIESI FARMACEUTICI S.p.A.
Via Palermo 26/A
43122 Parma
Italia

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

037798168 - "200 Microgrammi/12 Microgrammi Per Inalazione Polvere Per Inalazione" 1 Inalatore Nexthaler Da 60 Inalazioni

037798170 - "200 Microgrammi/12 Microgrammi Per Inalazione Polvere Per Inalazione" 2 Inalatori Nexthaler Da 60 Inalazioni
037798182 - "200 Microgrammi/12 Microgrammi Per Inalazione Polvere Per Inalazione" 3 Inalatori Nexthaler Da 60 Inalazioni

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

10. DATA DI REVISIONE DEL TESTO:

Agenzia Italiana del Farmaco

Documento reso disponibile da AIFA il 09/05/2023
Esula dalla competenza dell'AIFA ogni eventuale disputa concernente i diritti di proprietà industriale e la tutela brevettuale dei dati relativi all'AIC dei medicinali e, pertanto, l'Agenzia non può essere ritenuta responsabile in alcun modo di eventuali violazioni da parte del titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio (o titolare AIC).

RIASSUNTO DELLE CARATTERISTICHE DEL PRODOTTO

1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE

Inuver 100/6 microgrammi per erogazione soluzione pressurizzata per inalazione.

2. COMPOSIZIONE QUALITATIVA E QUANTITATIVA

Ogni erogazione (dalla valvola dosatrice) contiene:
100 microgrammi di beclometasone dipropionato e 6 microgrammi di formoterolo fumarato diidrato.
Questo equivale ad una dose inalata (dal boccaglio) di 84,6 microgrammi di beclometasone dipropionato e 5,0 microgrammi di formoterolo fumarato diidrato.

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

3. FORMA FARMACEUTICA

Soluzione pressurizzata per inalazione.
Soluzione da incolore a giallastra.

4. INFORMAZIONI CLINICHE

4.1 Indicazioni terapeutiche

Asma
Inuver è indicato nel trattamento regolare dell'asma quando l'uso di un prodotto di associazione (corticosteroide per via inalatoria e beta$_2$-agonista a lunga durata d'azione) è appropriato:

- in pazienti non adeguatamente controllati con corticosteroidi per via inalatoria e beta$_2$-agonisti per via inalatoria a rapida azione usati "al bisogno"
  oppure
- in pazienti che sono giá adeguatamente controllati sia con corticosteroidi per via inalatoria che con beta$_2$-agonisti a lunga durata d'azione.

Broncopneumopatia Cronica Ostruttiva (BPCO)

Documento reso disponibile da AIFA il 09/05/2023
Esula dalla competenza dell'AIFA ogni eventuale disputa concernente i diritti di proprietà industriale e la tutela brevettuale dei dati relativi all'AIC dei medicinali e, pertanto, l'Agenzia non può essere ritenuta responsabile in alcun modo di eventuali violazioni da parte del titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio (o titolare AIC).

Trattamento sintomatico di pazienti con BPCO grave (FEV_1 < 50% del valore normale previsto) e una storia di ripetute esacerbazioni, che abbiano sintomi importanti nonostante la terapia regolare con broncodilatatori a lunga durata d'azione.

4.2 Posologia e modo di somministrazione

Inuver è per uso inalatorio.

Posologia

ASMA

Inuver non è indicato per il trattamento iniziale dell'asma. Il dosaggio dei componenti di Inuver varia da paziente a paziente e deve essere adattato in relazione alla gravitá della malattia. Ció deve essere preso in considerazione non solo quando si inizia il trattamento con l'associazione, ma anche quando il dosaggio viene modificato. Se un paziente dovesse aver bisogno di una combinazione di dosi diverse da quelle disponibili con l'associazione fissa, si devono prescrivere le dosi appropriate di beta2-agonisti e/o corticosteroidi in inalatori separati.

Il beclometasone dipropionato presente nell' Inuver è caratterizzato da una distribuzione di particelle extrafini tale da determinare un effetto piú potente delle formulazioni di beclometasone dipropionato con una distribuzione di particelle non extrafini (100 microgrammi di beclometasone dipropionato extrafine nell'Inuver sono equivalenti a 250 microgrammi di beclometasone dipropionato in formulazione non extrafine). Pertanto la dose giornaliera totale di beclometasone dipropionato somministrata mediante Inuver deve essere inferiore alla dose giornaliera totale di beclometasone dipropionato somministrata mediante una formulazione di beclometasone dipropionato non extrafine.
Si deve tenere conto di questo quando un paziente passa da una formulazione di beclometasone dipropionato non extrafine ad Inuver; la dose di beclometasone dipropionato deve essere inferiore e sará necessario adattarla alle necessitá individuali del paziente.

Ci sono due modalità di trattamento:

A. **Terapia di mantenimento**: Inuver è assunto come trattamento di mantenimento regolare con un altro broncodilatatore a rapida azione da utilizzarsi al bisogno.

B. **Terapia di mantenimento e al bisogno**: Inuver è assunto sia quale trattamento di mantenimento regolare sia al bisogno in risposta ai sintomi dell'asma.

A. **Terapia di mantenimento**

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

Dosaggio raccomandato per adulti dai 18 anni in su:
Una o due inalazioni due volte al giorno.
La dose giornaliera massima è di 4 inalazioni.

B. **Terapia di mantenimento e al bisogno**
I pazienti assumono una dose giornaliera di mantenimento di Inuver e inoltre assumono Inuver al bisogno in risposta ai sintomi dell'asma. Ai pazienti si deve consigliare di avere sempre Inuver disponibile per l'uso al bisogno.

La terapia di mantenimento e al bisogno con Inuver si deve prendere in considerazione specialmente per ipazienti con:

- Controllo dell'asma inadeguato e necessitá di un farmaco al bisogno;
- Esacerbazioni dell'asma che hanno richiesto, in passato, un intervento medico

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

Documento reso disponibile da AIFA il 09/05/2023
Esula dalla competenza dell'AIFA ogni eventuale disputa concernente i diritti di proprietà industriale e la tutela brevettuale dei dati relativi all'AIC dei medicinali e, pertanto, l'Agenzia non può essere ritenuta responsabile in alcun modo di eventuali violazioni da parte del titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio (o titolare AIC).
Agenzia Italiana del Farmaco

Dosaggio raccomandato per adulti dai 18 anni in su:
La dose di mantenimento raccomandata è di 1 inalazione due volte al giorno (una inalazione al mattino ed una inalazione alla sera).

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

La dose massima giornaliera è di 8 inalazioni.

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

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

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

I pazienti devono essere controllati regolarmente dal medico, in modo da garantire che il dosaggio di Inuver rimanga ottimale e che sia modificato solo su consiglio del medico. La dose deve essere aggiustata alla dose piú bassa sufficiente a mantenere un efficace controllo dei sintomi.
Una volta ottenuto il controllo dei sintomi con il dosaggio piú basso raccomandato, allora come fase successiva si puó provare la somministrazione del solo corticosteroide inalatorio.
I pazienti devono essere avvisati di assumere Inuver tutti i giorni, anche quando sono asintomatici.

BPCO

Dosaggio raccomandato per adulti dai 18 anni in su:
Due inalazioni due volte al giorno.

Gruppi speciali di pazienti:
Non occorre modificare il dosaggio nei pazienti anziani. Non ci sono dati disponibili sull'uso di Inuver in pazienti con funzionalitá renale o epatica compromessa (vedere paragrafo 5.2).

Modo di somministrazione
Per assicurare una corretta somministrazione del medicinale, un medico o un sanitario deve mostrare al paziente come utilizzare correttamente l'inalatore.
L'uso corretto dell'inalatore pressurizzato è essenziale per il successo del trattamento.
Si deve avvertire il paziente di leggere attentamente il foglio illustrativo e seguire le istruzioni per l'uso ivi descritte.
L'inalatore di Inuver è provvisto di un contadosi sulla parte posteriore dell'erogatore, che indica il numero di dosi rimaste. Per la confezione da 120 erogazioni, ogni volta che il paziente preme la bomboletta, viene erogata una dose di medicinale ed il contadosi scala quindi di un numero. Per la confezione da 180 erogazioni, ogni volta che il paziente preme la bomboletta il contadosi scala di una piccola quantità e il numero di dosi rimanenti viene visualizzato ad intervalli di 20. I pazienti devono essere avvertiti di non far cadere l'inalatore, poiché ciò può causare l'attivazione della numerazione a scalare del contadosi.

Verifica del funzionamento dell'inalatore
Prima di usare l'inalatore per la prima volta oppure se l'inalatore non è stato usato per 14 giorni o più, il paziente deve spruzzare una erogazione nell'aria, per assicurarsi che l'inalatore funzioni correttamente.
Quando si usa l'inalatore per la prima volta, nella finestra del contadosi deve apparire il numero 120 o 180.

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

Uso dell'inalatore:

1. I pazienti devono rimuovere il cappuccio di protezione dal boccaglio e controllare che il boccaglio sia pulito e privo di polvere e sporcizia o di qualsiasi altro oggetto estraneo.

2. I pazienti devono espirare il più lentamente e profondamente possibile.

Documento reso disponibile da AIFA il 09/05/2023
Esula dalla competenza dell'AIFA ogni eventuale disputa concernente i diritti di proprietà industriale e la tutela brevettuale dei dati relativi all'AIC dei medicinali e, pertanto, l'Agenzia non può essere ritenuta responsabile in alcun modo di eventuali violazioni da parte del titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio (o titolare AIC).
Agenzia Italiana del Farmaco

3. I pazienti devono tenere la bomboletta verticalmente, con il corpo dell'erogatore in alto, e quindi collocare il boccaglio tra le labbra ben chiuse senza addentare il boccaglio.

4. Contemporaneamente, i pazienti devono inspirare lentamente e profondamente attraverso la bocca. Dopo aver iniziato ad inspirare, devono premere sulla parte alta dell'inalatore per erogare una dose.

5. I pazienti devono trattenere il respiro il più a lungo possibile e alla fine devono allontanare l'inalatore dalla bocca ed espirare lentamente. I pazienti non devono espirare nell'inalatore.

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

IMPORTANTE: Non eseguire i passaggi da 2 a 5 troppo velocemente.

Dopo l'uso, i pazienti devono richiudere l'inalatore con il cappuccio di protezione e controllare il contadosi.

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

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

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

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

PULIZIA

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

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

4.3 Controindicazioni

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

4.4 Avvertenze speciali e precauzioni di impiego

Inuver deve essere usato con cautela (che può includere il monitoraggio) in pazienti con aritmia cardiaca, specialmente nei casi di blocco atrioventricolare di terzo grado e tachiaritmia (battito cardiaco accelerato e/o irregolare), stenosi aortica subvalvolare idiopatica, miocardiopatia ipertrofica ostruttiva, gravi malattie cardiache, in particolare infarto miocardico acuto, ischemia cardiaca, insufficienza cardiaca congestizia, patologie vascolari occlusive, in particolare arteriosclerosi, ipertensione arteriosa e aneurisma.

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

È richiesta cautela anche quando Inuver è utilizzato da pazienti con tireotossicosi, diabete mellito, feocromocitoma ed ipokaliemia non trattata.

Documento reso disponibile da AIFA il 09/05/2023
Esula dalla competenza dell'AIFA ogni eventuale disputa concernente i diritti di proprietà industriale e la tutela brevettuale dei dati relativi all'AIC dei medicinali e, pertanto, l'Agenzia non può essere ritenuta responsabile in alcun modo di eventuali violazioni da parte del titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio (o titolare AIC).
Agenzia Italiana del Farmaco

La terapia con medicinali β_2-agonisti può provocare, potenzialmente, una grave ipokaliemia. Particolare cautela deve essere posta in pazienti affetti da asma grave poichè questo effetto può essere potenziato dalla ipossia. La ipokaliemia puó anche essere potenziata da trattamenti concomitanti con altri medicinali che possono indurre ipokaliemia, come i derivati xantinici, gli steroidi ed i diuretici (vedere paragrafo 4.5). Si raccomanda di usare cautela anche nell'asma instabile, quando possono essere usati alcuni broncodilatatori "al bisogno". Si raccomanda, in questi casi, di monitorare i livelli sierici di potassio.

L'inalazione di formoterolo puó causare un aumento dei livelli di glucosio nel sangue. Di conseguenza, nei pazienti diabetici deve essere costantemente monitorata la glicemia.
Se si deve effettuare una anestesia con anestetici alogenati, occorre assicurarsi che Inuver non venga somministrato da almeno 12 ore prima dell'inizio dell'anestesia, dal momento che c'è il rischio di aritmie cardiache.

Come tutti i medicinali per uso inalatorio contenenti corticosteroidi, Inuver deve essere somministrato con cautela in pazienti con tubercolosi polmonare attiva o quiescente, infezioni fungine e virali delle vie respiratorie.

Il trattamento con Inuver non deve essere interrotto bruscamente.
Occorre prestare molta attenzione da parte del medico se il paziente non ritiene il trattamento efficace. L'aumento dell'uso di broncodilatatori "al bisogno" è indice di un peggioramento delle condizioni di base e giustifica una modifica della terapia. Il peggioramento improvviso e progressivo del controllo dell'asma o della BPCO è potenzialmente pericoloso per la vita ed il paziente deve essere urgentemente sottoposto a valutazione medica. Deve essere presa in considerazione la necessitá di aumentare la terapia con corticosteroidi, per via inalatoria o per via orale, o iniziare una terapia con antibiotici se si sospetta una infezione. I pazienti non devono iniziare la terapia con Inuver durante un'esacerbazione oppure se hanno un significativo peggioramento o un deterioramento acuto dell'asma. Durante la terapia con Inuver possono manifestarsi eventi avversi gravi correlati all'asma ed esacerbazioni. Si deve chiedere ai pazienti di continuare il trattamento, ma di ricorrere al consiglio del medico se i sintomi dell'asma permangono non controllati o se peggiorano dopo l'inizio della terapia con Inuver. Come con altre terapie per inalazione si puó manifestare broncospasmo paradosso, con un immediato aumento di respiro sibilante e respirazione rapida dopo la somministrazione. Se si verifica questa situazione occorre somministrare immediatamente per via inalatoria un broncodilatatore ad effetto rapido. Inuver deve essere sospeso immediatamente ed il paziente valutato e sottoposto ad una terapia alternativa, se necessario. Inuver non deve essere usato come terapia iniziale dell'asma. Si deve consigliare ai pazienti di tenere sempre a portata di mano il loro broncodilatatore a rapida azione per il trattamento degli attacchi acuti di asma, che può essere sia Inuver (per i pazienti che assumono Inuver come terapia di mantenimento e al bisogno) sia un altro broncodilatatore a rapida azione (per tutti i pazienti che assumono Inuver solo come terapia di mantenimento). Si deve ricordare ai pazienti di assumere Inuver giornalmente come prescritto, anche quando sono asintomatici. Le inalazioni al bisogno di Inuver devono essere assunte in risposta ai sintomi dell'asma, ma non sono da intendersi per uso profilattico regolare, per esempio prima di un esercizio fisico. Per tale uso si deve prendere in considerazione un altro broncodilatatore ad azione rapida.
Quando i sintomi dell'asma sono sotto controllo, si può prendere in considerazione l'opportunità di ridurre gradualmente la dose di Inuver. È importante controllare regolarmente i pazienti se il trattamento viene ridotto. Si deve usare la più bassa dose efficace di Inuver (vedere paragrafo 4.2).

Si possono presentare effetti sistemici con i corticosteroidi inalatori in particolare quando prescritti per periodi prolungati e ad alti dosaggi. Questi effetti è molto meno probabile che compaiano con i corticosteroidi inalatori che con quelli orali. I possibili effetti sistemici includono: la sindrome di Cushing, aspetto cushingoide, soppressione surrenalica, ritardo della crescita nei bambini e negli adolescenti, riduzione della densitá minerale ossea, cataratta e glaucoma e, più raramente, una serie di effetti psicologici o comportamentali che includono iperattività psicomotoria, disturbi del sonno, ansia, depressione o aggressività (particolarmente nei bambini). **È importante quindi che il paziente sia visitato regolarmente e che la dose di corticosteroide inalatorio sia la più bassa dose possibile con cui viene mantenuto il controllo effettivo dell'asma.**

Dati di farmacocinetica a dose singola (vedere paragrafo 5.2) hanno dimostrato che l'uso di INUVER con il dispositivo spaziatore AeroChamber Plus, se confrontato con l'utilizzo dell'erogatore standard, non aumenta l'esposizione totale sistemica al **formoterolo e riduce l'esposizione sistemica al beclometasone-17-monopropionato; mentre c'é un aumento per il Beclometasone dipropionato immodificato che**

Documento reso disponibile da AIFA il 09/05/2023
Esula dalla competenza dell'AIFA ogni eventuale disputa concernente i diritti di proprietà industriale e la tutela brevettuale dei dati relativi all'AIC dei medicinali e, pertanto, l'Agenzia non può essere ritenuta responsabile in alcun modo di eventuali violazioni da parte del titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio (o titolare AIC).

raggiunge la circolazione sistemica attraverso il polmone; comunque, dal momento che l'esposizione totale sistemica di Beclometasone dipropionato più il suo metabolita attivo non cambia non aumenta il rischio di effetti sistemici quando si usa INUVER con il citato dispositivo spaziatore.

L'uso di alte dosi di corticosteroidi inalatori per lunghi periodi puó causare soppressione surrenale e crisi surrenali acute. I bambini di etá inferiore ai 16 anni che assumono/inalano dosi di beclometasone dipropionato piú alte di quelle raccomandate possono essere particolarmente a rischio. Le situazioni che possono potenzialmente scatenare delle crisi surrenaliche acute includono traumi, operazioni chirurgiche, infezioni o qualsiasi altro caso che implichi una rapida riduzione del dosaggio. I sintomi che si presentano sono tipicamente vaghi e possono includere anoressia, dolori addominali, perdita di peso, stanchezza, mal di testa, nausea, vomito, ipotensione, diminuzione del livello di conoscenza, ipoglicemia e convulsioni. Si deve prendere in considerazione la necessità di una copertura addizionale con corticosteroidi sistemici durante periodi di stress o chirurgia elettiva. Bisogna prestare attenzione quando si passa alla terapia con Inuver, soprattutto se c'è ragione di credere che la funzionalitá surrenalica sia compromessa da una precedente terapia con steroidi sistemici.

Pazienti che sono stati trasferiti da una terapia con corticosteroidi orali ad una con corticosteroidi inalatori possono rimanere a rischio di un peggioramento della riserva surrenale per un considerevole periodo di tempo. Possono essere a rischio anche pazienti che hanno avuto bisogno, in passato, di alti dosaggi di corticosteroidi in casi di emergenza o che sono stati trattati per un periodo prolungato con alte dosi di corticosteroidi per via inalatoria. Occorre sempre considerare la possibilitá di una compromessa funzionalitá residua in situazioni di emergenza o elettive che producono stress, e si deve tenere in considerazione di adottare un appropriato trattamento con corticosteroidi.
L'entitá della compromissione surrenale puó richiedere il consiglio di uno specialista prima di adottare procedure elettive.

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

Si devono avvertire i pazienti che Inuver contiene una piccola quantitá di etanolo (circa 7 mg per erogazione); comunque ai normali dosaggi la quantitá di etanolo è irrilevante e non costituisce un rischio per il paziente.

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

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 (CSC), che sono state segnalate dopo l'uso di corticosteroidi sistemici e topici.

4.5 Interazioni con altri medicinali ed altre forme d'interazione

Interazioni farmacocinetiche
Il beclometasone dipropionato si metabolizza molto rapidamente tramite le esterasi.
Beclometasone dipende in misura minore dal metabolismo di CYP3A rispetto ad altri corticosteroidi e, in generale le 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.

Documento reso disponibile da AIFA il 09/05/2023
Esula dalla competenza dell'AIFA ogni eventuale disputa concernente i diritti di proprietà industriale e la tutela brevettuale dei dati relativi all'AIC dei medicinali e, pertanto, l'Agenzia non può essere ritenuta responsabile in alcun modo di eventuali violazioni da parte del titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio (o titolare AIC).
Agenzia Italiana del Farmaco

Interazioni farmacodinamiche
Evitare l'utilizzo di beta-bloccanti in pazienti asmatici (inclusi i colliri). Se vengono somministrati beta-bloccanti per ragioni impellenti, l'effetto del formoterolo sará ridotto o annullato. D'altra parte l'uso concomitante di altri medicinali beta adrenergici, puó dar luogo ad effetti potenzialmente additivi, pertanto si richiede cautela nella prescrizione di teofillina o altri beta-adrenergici contemporaneamente al formoterolo.
Il trattamento simultaneo con chinidina, disopiramide, procainamide, fenotiazine, antiistaminici, inibitori delle monoaminossidasi e antidepressivi triciclici puó causare un prolungamento dell'intervallo QTc e aumentare il rischio di aritmie ventricolari.
Inoltre, L-dopa, L-tiroxina, ossitocina ed alcool possono alterare la tolleranza cardiaca nei confronti dei beta-2 simpaticomimetici.
Il trattamento concomitante con inibitori delle monoaminossidasi, inclusi medicinali con proprietá simili come furazolidone e procarbazina, possono causare reazioni ipertensive.
C'è un elevato rischio di aritmie in pazienti sottoposti simultaneamente ad anestesia con idrocarburi alogenati.
Il trattamento concomitante con derivati xantinici, steroidi o diuretici puó potenziare un possibile effetto di ipokaliemia dei beta$_2$-agonisti (vedere paragrafo 4.4).
In pazienti trattati con glucosidi digitalici, una ipokaliemia puó incrementare la predisposizione alle aritmie.
Inuver contiene una piccola quantitá di etanolo. Esiste una teorica possibilitá di interazione in pazienti particolarmente sensibili che assumono disulfiram o metronidazolo.

4.6 Fertilità, gravidanza e allattamento
Non ci sono esperienze o dati sulla sicurezza del propellente HFA-134a in gravidanza o nell'allattamento nella specie umana. Tuttavia studi sugli effetti di HFA-134a sulla funzione riproduttiva e sullo sviluppo embriofetale negli animali non hanno evidenziato eventi avversi clinicamente rilevanti.

Gravidanza

Non vi sono dati clinici rilevanti sull'uso di Inuver in donne in gravidanza. Studi nell'animale con l'associazione di beclometasone dipropionato e formoterolo hanno evidenziato segni di tossicitá sulla sfera riproduttiva dopo elevata esposizione sistemica (vedere paragrafo 5.3 Dati preclinici di sicurezza). A causa dell'effetto tocolitico dei beta2-simpaticomimetici occorre esercitare particolare cautela durante il travaglio. Non è raccomandato l'uso di formoterolo durante la gravidanza ed in particolare alla fine della gravidanza o durante il travaglio a meno che non esista nessuna (e piú sicura) altra alternativa disponibile. Inuver deve essere usato durante la gravidanza solamente se i benefici attesi superano i potenziali rischi.

Allattamento

Non ci sono dati clinici rilevanti sull'uso di Inuver nell'allattamento nella specie umana.
Nonostante non ci siano dati in esperimenti su animali, è ragionevole ritenere che il beclometasone dipropionato sia secreto nel latte materno, come altri corticosteroidi. Non è noto se il formoterolo passi nel latte materno, ma é stato ritrovato nel latte di animali.
La somministrazione di Inuver durante l'allattamento deve essere presa in considerazione solo nei casi in cui i benefici attesi superino i potenziali rischi.

4.7 Effetti sulla capacitá di guidare veicoli e sull'uso di macchinari
È improbabile che Inuver influenzi la capacitá di guidare veicoli o di usare macchinari.

4.8 Effetti indesiderati
Poiché Inuver contiene beclometasone dipropionato e formoterolo fumarato diidrato, le reazioni avverse attese per tipo e gravitá sono quelle associate a ciascuno dei due componenti. Non vi é incidenza di eventi avversi aggiuntivi in seguito alla somministrazione concomitante dei due principi attivi.
Gli effetti indesiderati associati al beclometasone dipropionato ed al formoterolo, somministrati sia come associazione fissa (Inuver) che come singoli componenti, sono riportati di seguito, elencati per classificazione per organi e sistemi.

Le frequenze sono cosí definite:
molto comune (≥1/10)
comune (≥1/100 e <1/10)
non comune (≥1/1.000 e <1/100), rara (≥ 1/10.000 < 1/1.000) e molto rara (≤ 1/10.000).

Documento reso disponibile da AIFA il 09/05/2023
Esula dalla competenza dell'AIFA ogni eventuale disputa concernente i diritti di proprietà industriale e la tutela brevettuale dei dati relativi all'AIC dei medicinali e, pertanto, l'Agenzia non può essere ritenuta responsabile in alcun modo di eventuali violazioni da parte del titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio (o titolare AIC).
Agenzia Italiana del Farmaco

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

Classificazione per organi e sistemi	**Reazione avversa**	**Frequenza**
Infezioni ed infestazioni	Faringite, candidiasi orale, Polmonite* (nei pazienti con BPCO)	Comune
	Influenza, infezione fungina orale, candidiasi orofaringea, candidiasi esofagea, candidiasi vulvovaginale, gastroenterite, sinusite, rinite	Non comune
Patologie del sistema emolinfopoietico	Granulocitopenia	Non comune
	Trombocitopenia	Molto raro
Disturbi del sistema immunitario	Dermatite allergica	Non comune
	Reazioni di ipersensibilitá quali eritema, edema delle labbra, della faccia, degli occhi e della faringe	Molto raro
Patologie endocrine	Soppressione surrenale	Molto raro
Disturbi del metabolismo e della nutrizione	Ipokaliemia, iperglicemia	Non comune
Disturbi psichiatrici	Irrequietezza	Non comune
	Iperattività psicomotoria, disturbi del sonno, ansia, depressione, aggressività, disturbi di comportamento (prevalentemente nei bambini)	Non noto*
Patologie del sistema nervoso	Cefalea	Comune
	Tremore, vertigini	Non comune
Patologie dell'occhio	Glaucoma, cataratta	Molto raro
	Visione offuscata (vedere anche il paragrafo 4.4)	Non nota
Patologie dell'orecchio e del labirinto	Otosalpingite	Non comune
Patologie cardiache	Palpitazioni, intervallo QT corretto dell'elettrocardiogramma prolungato, modificazione dell'elettrocardiogramma, tachicardia, tachiaritmia, fibrillazione atriale*	Non comune
	Extrasistoli ventricolari, angina pectoris	Raro

Documento reso disponibile da AIFA il 09/05/2023
Esula dalla competenza dell'AIFA ogni eventuale disputa concernente i diritti di proprietà industriale e la tutela brevettuale dei dati relativi all'AIC dei medicinali e, pertanto, l'Agenzia non può essere ritenuta responsabile in alcun modo di eventuali violazioni da parte del titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio (o titolare AIC).
Agenzia Italiana del Farmaco

Patologie vascolari	Iperemia, rossore	Non comune
Patologie respiratorie, toraciche e mediastiniche	Disfonia	Comune
	Tosse, tosse produttiva, irritazione della gola, crisi asmatica	Non comune
	Broncospasmo paradosso	Raro
	Dispnea, esacerbazione dell‘asma	Molto raro
Patologie gastrointestinali	Diarrea, bocca secca, dispepsia, disfagia, sensazione di bruciore alle labbra, nausea, disgeusia	Non comune
Patologie della cute e del tessuto sottocutaneo	Prurito, eruzione cutanea, iperidrosi, orticaria	Non comune
	Angioedema	Raro
Patologie del sistema muscoloscheletrico e del tessuto connettivo	Spasmi muscolari, mialgia	Non comune
	Ritardo di crescita in bambini e adolescenti	Molto raro
Patologie renali e urinarie	Nefrite	Raro
Patologie sistemiche e condizioni relative alla sede di somministrazione	Edema periferico	Molto raro
Esami diagnostici	Proteina C-reattiva aumentata, conta delle piastrine aumentata, acidi grassi liberi aumentati, insulina ematica aumentata, corpi chetonici ematici aumentati, riduzione del cortisolo ematico *	Non comune
	Pressione arteriosa aumentata, pressione arteriosa ridotta	Raro
	Densità ossea ridotta	Molto raro

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

Come per altre terapie inalatorie, si puó manifestare broncospasmo paradosso (vedere paragrafo 4.4 “Avvertenze speciali e precauzioni di impiego”).

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

Documento reso disponibile da AIFA il 09/05/2023
Esula dalla competenza dell’AIFA ogni eventuale disputa concernente i diritti di proprietà industriale e la tutela brevettuale dei dati relativi all’AIC dei medicinali e, pertanto, l’Agenzia non può essere ritenuta responsabile in alcun modo di eventuali violazioni da parte del titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio (o titolare AIC).
Agenzia Italiana del Farmaco

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

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

Gli effetti sistemici dei corticosteroidi inalatori (ad esempio il beclometasone dipropionato) possono verificarsi in particolar modo quando si somministrano alte dosi del medicinale per lunghi periodi di tempo, e possono comprendere: soppressione surrenale, diminuzione della densitá minerale ossea, ritardo della crescita inbambini e adolescenti, cataratta e glaucoma (vedere paragrafo 4.4). Si possono verificare anche reazioni di ipersensibilitá che includono rash, orticaria, prurito, eritema ed edema ad occhi, viso, labbra e gola.

Popolazione pediatrica
In uno studio della durata di 12 settimane su pazienti asmatici adolescenti, il profilo di sicurezza di Inuver non è risultato differente rispetto a quello del beclometasone dipropionato somministrato in monoterapia. Inuver nella formulazione sperimentale per uso pediatrico, 50/6 microgrammi/dose di beclometasone dipropionato e formoterolo fumarato, somministrato a pazienti asmatici di età compresa tra i 5 e gli 11 anni per 12 settimane, ha mostrato un profilo di sicurezza simile a quello di formulazioni già autorizzate e commercializzate dei singoli agenti beclometasone dipropionato e formoterolo.
Tuttavia, la stessa formulazione pediatrica Inuver 50/6 microgrammi, somministrata per 2 settimane a bambini asmatici tra i 5 e gli 11 anni, non ha dimostrato la non-inferiorità rispetto alla combinazione estemporanea di formoterolo e beclometasone dipropionato commercializzati come agenti singoli in termini di ridotto tasso di crescita della gamba.

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

4.9 Sovradosaggio

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

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

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

Inalazioni acute di beclometasone dipropionato a dosaggi maggiori di quelli raccomandati possono comportare una soppressione temporanea della funzione surrenale. In questo caso non sono necessarie azioni di emergenza, in quanto la funzione surrenale viene ripristinata in pochi giorni, come è stato verificato dalle rilevazioni di cortisolo plasmatico. In questi pazienti il trattamento deve essere continuato con dosi sufficienti per il controllo dell'asma.
Sovradosaggio cronico di beclometasone dipropionato inalatorio: rischio di soppressione surrenale (vedere paragrafo 4.4). Puó essere necessario un monitoraggio della riserva surrenale. Il trattamento deve essere continuato con un dosaggio sufficiente per controllare l'asma.

5. PROPRIETÁ FARMACOLOGICHE

5.1 Proprietá farmacodinamiche
Categoria farmacoterapeutica: Adrenergici e altri medicinali per le malattie ostruttive delle vie respiratorie.

Documento reso disponibile da AIFA il 09/05/2023
Esula dalla competenza dell'AIFA ogni eventuale disputa concernente i diritti di proprietà industriale e la tutela brevettuale dei dati relativi all'AIC dei medicinali e, pertanto, l'Agenzia non può essere ritenuta responsabile in alcun modo di eventuali violazioni da parte del titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio (o titolare AIC).
Agenzia Italiana del Farmaco

Codice ATC: R03 AK08.

Meccanismo d'azione ed effetti farmacodinamici
Inuver contiene beclometasone dipropionato e formoterolo. Questi due principi attivi hanno meccanismi di azione diversi. Come per altre associazioni di corticosteroidi inalatori e beta2-agonisti, si osservano effetti additivi relativamente alla riduzione delle esacerbazioni asmatiche.

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

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

ASMA

Efficacia clinica della terapia di mantenimento con Inuver
L'aggiunta di formoterolo al beclometasone dipropionato, negli studi clinici condotti in pazienti adulti, ha migliorato i sintomi dell'asma e la funzionalitá polmonare ed ha ridotto le esacerbazioni.
In uno studio della durata di 24 settimane, l'effetto di Inuver sulla funzionalitá polmonare é risultato almeno uguale a quello dell'associazione estemporanea di beclometasone dipropionato e formoterolo, ed è risultato superiore a quello del solo beclometasone dipropionato.

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

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

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

Popolazione pediatrica
In uno studio della durata di 12 settimane condotto su pazienti asmatici adolescenti, Inuver 100/6 microgrammi non si è dimostrato superiore al beclometasone dipropionato somministrato in monoterapia, né in termini di parametri di funzionalità polmonare (endpoint primario: variazione del PEF pre-dose del mattino, rispetto al valore basale), né in termini di variabili secondarie di efficacia, né in termini di endpoint clinici.
L'effetto broncodilatatore di una singola dose della formulazione pediatrica di Inuver 50/6 microgrammi per dose, somministrata con lo spaziatore Aerochamber Plus® a bambini asmatici di età compresa tra i 5 e gli 11 anni, è stato valutato in confronto con l'associazione estemporanea di beclometasone dipropionato e formoterolo fumarato disponibili in commercio. La non-inferiorità di Inuver 50/6 microgrammi in termini di

Documento reso disponibile da AIFA il 09/05/2023
Esula dalla competenza dell'AIFA ogni eventuale disputa concernente i diritti di proprietà industriale e la tutela brevettuale dei dati relativi all'AIC dei medicinali e, pertanto, l'Agenzia non può essere ritenuta responsabile in alcun modo di eventuali violazioni da parte del titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio (o titolare AIC).

media del FEV_1 valutata per 12 ore dopo la somministrazione mattutina è stata dimostrata poiché il limite inferiore di confidenza dell'IC al 95% della differenza media ponderata è risultato essere pari a -0,047 L, e quindi superiore rispetto al limite prestabilito di non-inferiorità pari a -0,1L.
Inuver, nella formulazione pediatrica 50/6 microgrammi per erogazione, somministrato con Aerochamber Plus® a bambini asmatici di età compresa tra i 5 e gli 11 anni per un periodo di 12 settimane, non ha dimostrato superiorità rispetto a beclometasone dipropionato in monoterapia e ha fallito nel dimostrare la non-inferiorità rispetto alla combinazione estemporanea di beclometasone dipropionato e formoterolo fumarato in termini di parametri di funzionalità polmonare (end-point primario: variazione del FEV_1 pre-dose del mattino).

BPCO

In due studi della durata di 48 settimane condotti in pazienti con BPCO grave (30% <FEV_1%<50%) sono stati valutati gli effetti sulla funzionalità polmonare e sul tasso di esacerbazione (definito come cicli di corticosteroidi orali e/o cicli di antibiotici e/o di ospedalizzazioni).

Uno studio pivotal ha mostrato un significativo miglioramento della funzionalità polmonare (endpoint primario variazione del FEV_1 pre-dose) in confronto a formoterolo dopo 12 settimane di trattamento (differenza media aggiustata tra Inuver e formoterolo: 69 ml), così come ad ogni visita clinica durante l'intero periodo di trattamento (48 settimane).
Lo studio ha dimostrato che il numero medio di esacerbazioni per paziente/anno (tasso di esacerbazione, endpoint co-primario) era ridotto in modo statisticamente significativo con Inuver rispetto al trattamento con formoterolo (tasso medio aggiustato 0,80 rispetto a 1,12 nel gruppo trattato con formoterolo, rapporto aggiustato 0,72, p<0,001) nell'arco delle 48 settimane di trattamento in un totale di 1199 pazienti con BPCO grave. Inoltre, Inuver ha prolungato in modo statisticamente significativo il periodo di insorgenza della prima esacerbazione rispetto al formoterolo. La superiorità di Inuver nei confronti di formoterolo è stata confermata anche in termini di tasso di esacerbazione nei sottogruppi di pazienti trattati (circa il 50% in ogni braccio di trattamento) o meno con Tiotropio Bromuro come farmaco concomitante.

L'altro studio pivotal, che era uno studio a tre bracci di trattamento, randomizzato, a gruppi paralleli condotto in 718 pazienti, ha confermato la superiorità di Inuver rispetto al trattamento con formoterolo in termini di variazione del FEV_1 pre-dose alla fine del trattamento (48 settimane) e ha dimostrato la non-inferiorità di Inuver rispetto all'associazione a dose fissa budesonide/formoterolo per lo stesso parametro.

5.2 Proprietá farmacocinetiche
È stata confrontata l'esposizione sistemica ai principi attivi beclometasone dipropionato e formoterolo, nella associazione fissa Inuver, con quella dei singoli componenti.

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

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

Non c'è evidenza di una interazione farmacocinetica o farmacodinamica (sistemica) tra beclometasone dipropionato e formoterolo.
In uno studio condotto su volontari sani l'uso del dispositivo spaziatore AeroChamber Plus ha incrementato la distribuzione polmonare del metabolita attivo del beclometasone dipropionato, il beclometasone 17 monopropionato e del formoterolo del 41% e 45% rispettivamente, in confronto all'uso dell'erogatore standard. L'esposizione sistemica totale era immutata per formoterolo, ridotta del 10% per il beclometasone 17-monopropionato ed aumentata per il beclometasone dipropionato immodificato.
Uno studio di deposizione polmonare condotto in pazienti con BPCO stabile, volontari sani e pazienti asmatici, ha dimostrato che in media il 33% della dose nominale viene depositata nei polmoni dei pazienti

Documento reso disponibile da AIFA il 09/05/2023
Esula dalla competenza dell'AIFA ogni eventuale disputa concernente i diritti di proprietà industriale e la tutela brevettuale dei dati relativi all'AIC dei medicinali e, pertanto, l'Agenzia non può essere ritenuta responsabile in alcun modo di eventuali violazioni da parte del titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio (o titolare AIC).
Agenzia Italiana del Farmaco

con BPCO rispetto al 34% dei soggetti sani e al 31% dei pazienti asmatici. I livelli di esposizione plasmatica per il beclometasone 17-monopropionato e il formoterolo sono risultati comparabili nei tre gruppi analizzati nel corso delle 24 ore successive all'inalazione. L'esposizione totale al beclometasone dipropionato era superiore nei pazienti con BPCO rispetto all'esposizione osservata nei pazienti asmatici e nei volontari sani.

Popolazione pediatrica
In uno studio di farmacocinetica a singola dose (4 somministrazioni da 100/6 microgrammi), Inuver, se somministrato a pazienti adolescenti asmatici di età compresa tra i 12 e i 17 anni, non si è dimostrato bioequivalente rispetto alla combinazione estemporanea di beclometasone dipropionato extrafine e formoterolo extrafini. Questo risultato si è dimostrato indipendente dall'uso di uno spaziatore (Aerochamber Plus®).
Nel caso di non utilizzo di uno spaziatore, i dati disponibili indicano un picco di concentrazione plasmatica del corticosteroide inalato da Inuver inferiore rispetto alla combinazione estemporanea (stima puntuale dei rapporti delle medie geometriche ponderate per Cmax del beclometasone 17-monopropionato [B17MP] = 84,38 %, IC al 90% da 70,22 a 101,38).
Quando Inuver è stato utilizzato con lo spaziatore, il picco di concentrazione plasmatica di formoterolo è aumentato di circa il 68% rispetto alla combinazione estemporanea (stima puntuale dei rapporti delle medie geometriche ponderate per Cmax = 168,41, IC al 90%C da 138,2 a 205,2).
Il significato clinico di queste differenze non è noto nel caso di uso cronico.
L'esposizione sistemica totale al formoterolo (AUC_{0-t}) è risultata equivalente a quella della combinazione estemporanea, indipendentemente dall'utilizzo dello spaziatore. Per il beclometasone 17-monopropionato, l'equivalenza è stata dimostrata solo quando lo spaziatore non era utilizzato, mentre l'IC al 90% dell'AUC_{0-t} è risultato leggermente al di fuori dell'intervallo di confidenza quando era usato lo spaziatore (stima puntuale dei rapporti delle medie geometriche ponderate 89,63%, IC da 79,93 a 100,50).
Inuver utilizzato senza lo spaziatore negli adolescenti ha prodotto un'esposizione sistemica totale (AUC_{0-t}) inferiore per il beclometasone 17-monopropionato ed equivalente per il formoterolo rispetto a quanto osservato negli adulti. Inoltre, il picco di concentrazione plasmatica (Cmax) per entrambe le sostanze è risultato inferiore negli adolescenti rispetto a quello negli adulti.
In uno studio farmacocinetico a singola dose, Inuver, nella formulazione pediatrica sperimentale da 50/6 microgrammi per erogazione, somministrato con Aerochamber Plus®, non è risultato bioequivalente alla combinazione estemporanea di beclometasone dipropionato e formoterolo quando somministrato a bambini asmatici tra i 5 e gli 11 anni di età. I risultati dello studio indicano una più bassa AUC_{0-t} e un piu' basso picco di concentrazione plasmatica del componente corticosteroideo inalato da Inuver 50/6 rispetto all'associazione estemporanea (stima puntuale dei rapporti delle medie geometriche ponderate per l'AUC del beclometasone 17-monopropionato = 81 %, IC al 90% da 69,7 a 94,8; Cmax = 82%, IC al 90%C da 70,1 a 94,7). L'esposizione sistemica totale al formoterolo (AUC_{0-t}) è risultata equivalente a quella dell'associazione estemporanea, mentre la Cmax è risultata leggermente più bassa per Inuver 50/6 se confrontata con l'associazione estemporanea (stima puntuale dei rapporti delle medie geometriche ponderate = 92 %, IC al 90% da 78 a 108).

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

Assorbimento, distribuzione e biotrasformazione
Il beclometasone dipropionato inalato è assorbito rapidamente attraverso i polmoni; prima dell'assorbimento viene largamente trasformato nel suo metabolita attivo, il beclometasone-17-monopropionato, tramite le esterasi che si trovano in parecchi tessuti. La disponibilità sistemica del metabolita attivo ha origine dai polmoni (36%) e dall'assorbimento gastrointestinale della dose deglutita. La biodisponibilitá del beclometasone dipropionato deglutito è trascurabile, tuttavia, la conversione pre-sistemica a beclometasone-17-monopropionato determina un assorbimento del 41% come metabolita attivo.
All'aumentare della dose inalata l'esposizione sistemica aumenta in modo approssimativamente lineare. La biodisponibilitá assoluta per l'inalazione è circa il 2% e il 62% della dose nominale per il beclometasone dipropionato non modificato e per il beclometasone-17-monopropionato, rispettivamente.
In seguito a somministrazione endovenosa, la distribuzione di beclometasone dipropionato e del suo metabolita attivo è caratterizzata da una alta clearance plasmatica (rispettivamente 150 e 120L/ora), con un piccolo volume di distribuzione allo steady state per il beclometasone dipropionato (20L) ed una piú estesa distribuzione tissutale per il suo metabolita attivo (424L).
Il legame alle proteine plasmatiche è moderatamente elevato.

Documento reso disponibile da AIFA il 09/05/2023
Esula dalla competenza dell'AIFA ogni eventuale disputa concernente i diritti di proprietà industriale e la tutela brevettuale dei dati relativi all'AIC dei medicinali e, pertanto, l'Agenzia non può essere ritenuta responsabile in alcun modo di eventuali violazioni da parte del titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio (o titolare AIC).

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

Popolazioni speciali
Non è stata studiata la farmacocinetica del beclometasone dipropionato in pazienti con compromissione renale ed epatica, tuttavia dal momento che il beclometasone dipropionato é sottoposto ad un rapido metabolismo da parte delle esterasi presenti nel fluido intestinale, nel siero, nei polmoni e nel fegato, per dare origine ai prodotti piú polari beclometasone-21-monopropionato, beclometasone-17-monopropionato e beclometasone, la farmacocinetica e il profilo di sicurezza del beclometasone dipropionato non devono essere modificati dalla compromissione epatica.
Poiché né il beclometasone dipropionato, né i suoi metaboliti sono stati rintracciati nelle urine, non si prevede un aumento di esposizione sistemica in pazienti con funzionalità renale compromessa.

FORMOTEROLO

Assorbimento e distribuzione
Dopo l'inalazione, il formoterolo viene assorbito sia dai polmoni che dal tratto gastrointestinale.
La frazione di dose inalata che viene deglutita dopo somministrazione con un inalatore pre-dosato (MDI) puó variare tra il 60% e il 90%.
Almeno il 65% della dose deglutita é assorbita dal tratto gastrointestinale. Il picco di concentrazione plasmatica del farmaco non modificato viene raggiunto tra 0.5 e 1 ora dopo la somministrazione orale. Il legame del formoterolo alle proteine plasmatiche è del 61-64% con un 34% di legame all'albumina.
Non c'è saturazione di legame nei valori di concentrazione raggiunti alle dosi terapeutiche. L'emivita di eliminazione calcolata dopo la somministrazione orale è di 2-3 ore.
L'assorbimento di formoterolo in seguito ad inalazione di dosi da 12 a 96 microgrammi di formoterolo fumarato è lineare.

Biotrasformazione
Il Formoterolo è ampiamente metabolizzato, principalmente mediante coniugazione diretta del gruppo idrossilico fenolico. Il coniugato con l'acido glucoronico è inattivo.
La seconda via principale coinvolge la O-demetilazione seguita dalla coniugazione del gruppo 2- idrossilico fenolico. Gli isoenzimi del citocromo P450 CYP2D6, CYP2C19 e CYP2C9 sono coinvolti nella O-demetilazione del formoterolo. Il fegato è il sito primario di metabolizzazione. Il formoterolo non inibisce gli enzimi del CYP450 alle concentrazioni terapeuticamente rilevanti.

Eliminazione
L'escrezione cumulativa urinaria del formoterolo, in seguito ad una singola inalazione da un inalatore di polvere, aumenta in modo lineare nel range di dosi dai 12 ai 96 microgrammi. In media, l'8% e il 25% della dose viene escreta come formoterolo immodificato e formoterolo totale, rispettivamente. In base alle concentrazioni plasmatiche misurate dopo l'inalazione di una singola dose di 120 microgrammi in 12 volontari sani, l'emivita di eliminazione terminale media è risultata di 10 ore. Gli enantiomeri (RR) e (SS) rappresentano circa il 40% e il 60% del medicinale immodificato escreto attraverso l'urina, rispettivamente. Il rapporto relativo dei due enantiomeri rimane costante alle dosi studiate, e non è stato osservato accumulo relativo di un enantiomero rispetto all'altro dopo dose ripetuta. Dopo somministrazione orale (dai 40 agli 80 microgrammi), in volontari sani, è stata ritrovata nell'urina una quantità dal 6% al 10% della dose come medicinale immodificato; fino all'8% della dose è stato recuperato sotto forma di glucuronide.
Il 67% della dose orale di formoterolo è escreto nell'urina (principalmente sotto forma di metaboliti) e il rimanente nelle feci. La clearance renale del formoterolo è pari a 150 ml/min.

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

5.3 Dati preclinici di sicurezza

Documento reso disponibile da AIFA il 09/05/2023
Esula dalla competenza dell'AIFA ogni eventuale disputa concernente i diritti di proprietà industriale e la tutela brevettuale dei dati relativi all'AIC dei medicinali e, pertanto, l'Agenzia non può essere ritenuta responsabile in alcun modo di eventuali violazioni da parte del titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio (o titolare AIC).

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

Studi sulla riproduzione nei ratti hanno dimostrato effetti dose-dipendenti.
La combinazione è stata associata ad una ridotta fertilitá femminile e tossicitá embriofetale. Dosaggi elevati di corticosteroidi negli animali gravidi causano anomalie dello sviluppo fetale, inclusi palatoschisi e ritardo della crescita intra-uterina, ed è probabile che gli effetti osservati con l'associazione beclometasone dipropionato/formoterolo siano dovuti al beclometasone dipropionato. Questi effetti sono stati riscontrati solo ad una elevata esposizione sistemica al metabolita attivo beclometasone-17-monopropionato (200 volte i livelli plasmatici attesi nei pazienti). Inoltre, negli studi sugli animali sono stati evidenziati un incremento della durata della gestazione e del parto, effetto attribuibile alla ben nota azione tocolitica dei beta2-simpaticomimetici. Questi effetti sono stati notati quando i livelli di formoterolo nel plasma materno erano al di sotto di quelli attesi in pazienti trattati con Inuver.
Studi di genotossicitá condotti con l'associazione beclometasone dipropionato/formoterolo non indicano un potenziale mutageno. Non sono stati effettuati studi sulla cancerogenicitá dell'associazione proposta. Comunque, negli animali i dati noti per i singoli componenti non suggeriscono potenziali rischi di cancerogenicitá nell'uomo.

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

6. INFORMAZIONI FARMACEUTICHE

6.1 Elenco degli eccipienti
Norflurano (HFA-134a), etanolo anidro, acido cloridrico.

6.2 Incompatibilitá
Non pertinente.

6.3 Periodo di validitá
21 mesi.

6.4 Precauzioni particolari per la conservazione
Confezione singola da 120 o 180 dosi:

Prima della dispensazione al paziente:
Conservare in frigorifero (2°C-8°C) per un massimo di 18 mesi.
Dopo la dispensazione:
Non conservare a temperature superiori ai 25°C per un massimo di 3 mesi.

Confezione doppia da 120 dosi:
Prima dell'uso:
Conservare in frigorifero (2°C - 8°C)
Dopo l'uso: Non conservare a temperature superiori ai 25°C per un massimo di 3 mesi.

Il contenitore contiene un liquido pressurizzato. Non esporre a temperature piú alte di 50° C. Non forare il contenitore.

6.5 Natura e contenuto del contenitore
La soluzione inalatoria è contenuta in un contenitore pressurizzato in alluminio sigillato con una valvola dosatrice, inserito in un erogatore in polipropilene, che incorpora un boccaglio ed è provvisto di un cappuccio di protezione in plastica.

Ogni confezione contiene:
un contenitore sotto pressione da 120 erogazioni

Documento reso disponibile da AIFA il 09/05/2023
Esula dalla competenza dell'AIFA ogni eventuale disputa concernente i diritti di proprietà industriale e la tutela brevettuale dei dati relativi all'AIC dei medicinali e, pertanto, l'Agenzia non può essere ritenuta responsabile in alcun modo di eventuali violazioni da parte del titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio (o titolare AIC).

un contenitore sotto pressione da 180 erogazioni

È possibile che non tutte le confezioni siano commercializzate.

6.6 Precauzioni particolari per lo smaltimento e la manipolazione

Per le farmacie:
Inserire la data di dispensazione al paziente sulla confezione.
Assicurarsi che ci sia un periodo di almeno 3 mesi tra la data di dispensazione al paziente e la data di scadenza stampata sulla confezione.

7. TITOLARE DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

Chiesi Farmaceutici S.p.A.
Via Palermo 26/A
43122 Parma
Italia

Concessionario per la vendita
NOVARTIS Farma S.p.A.
Largo Umberto Boccioni, 1
Origgio (VA)

8. NUMERI DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

INUVER 100/6 mcg per erogazione– 120 erogazioni AIC N. 037798016/M
INUVER 100/6 mcg per erogazione– 180 erogazioni AIC N. 037798028/M

9. DATA DELLA PRIMA AUTORIZZAZIONE/RINNOVO DELL'AUTORIZZAZIONE

Data della prima autorizzazione: 21 settembre 2007

10. DATA DI REVISIONE DEL TESTO:

Agenzia Italiana del Farmaco

Documento reso disponibile da AIFA il 09/05/2023
Esula dalla competenza dell'AIFA ogni eventuale disputa concernente i diritti di proprietà industriale e la tutela brevettuale dei dati relativi all'AIC dei medicinali e, pertanto, l'Agenzia non può essere ritenuta responsabile in alcun modo di eventuali violazioni da parte del titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio (o titolare AIC).

RIASSUNTO DELLE CARATTERISTICHE DEL PRODOTTO

11. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE

INUVER 100 microgrammi/6 microgrammi per inalazione polvere per inalazione.

12. COMPOSIZIONE QUALITATIVA E QUANTITATIVA

Ogni dose erogata di 10 mg di polvere per inalazione contiene:
100 microgrammi di beclometasone dipropionato anidro e 6 microgrammi di formoterolo fumarato diidrato.
Questo equivale ad una dose inalata (la dose rilasciata dalla valvola) di 81,9 microgrammi di beclometasone dipropionato anidro e 5,0 microgrammi di formoterolo fumarato diidrato.

Eccipiente(i) con effetti noti:
Ogni inalazione contiene 9,9 mg di lattosio monoidrato.

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

13. FORMA FARMACEUTICA

Polvere per inalazione.

L'inalatore multidose contiene una polvere bianca o quasi bianca.

14. INFORMAZIONI CLINICHE

4.1 Indicazioni terapeutiche

Asma
INUVER è indicato nel trattamento regolare dell'asma quando l'uso di un prodotto di associazione (corticosteroidi per via inalatoria e beta$_2$-agonisti a lunga durata d'azione) è appropriato:
- in pazienti non adeguatamente controllati con corticosteroidi per via inalatoria e beta$_2$-agonisti per via inalatoria a breve durata d'azione usati "al bisogno" oppure
- in pazienti che sono già adeguatamente controllati sia con corticosteroidi per via inalatoria che con beta$_2$-agonisti a lunga durata d'azione.

INUVER è indicato in pazienti adulti.

BPCO
Trattamento sintomatico di pazienti con BPCO grave (FEV_1 < 50% del valore normale predetto) e anamnesi di riacutizzazioni ripetute, con presenza di sintomi significativi nonostante la terapia regolare con broncodilatatori a lunga durata d'azione.

4.2 Posologia e modo di somministrazione

INUVER è per uso inalatorio.

ASMA
INUVER non deve essere usato come terapia iniziale dell'asma. Il dosaggio di INUVER è su base individuale e deve essere adattato in relazione alla gravità della patologia. Ciò deve essere preso in considerazione non solo quando si inizia il trattamento con l'associazione, ma anche quando il dosaggio viene modificato. Se un paziente dovesse aver bisogno di una combinazione di dosi diverse da quelle

Documento reso disponibile da AIFA il 09/05/2023
Esula dalla competenza dell'AIFA ogni eventuale disputa concernente i diritti di proprietà industriale e la tutela brevettuale dei dati relativi all'AIC dei medicinali e, pertanto, l'Agenzia non può essere ritenuta responsabile in alcun modo di eventuali violazioni da parte del titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio (o titolare AIC).
Agenzia Italiana del Farmaco

disponibili con l'associazione fissa, si devono prescrivere le dosi appropriate di beta$_2$-agonisti e/o corticosteroidi in inalatori separati.

Essendo INUVER caratterizzato da una distribuzione di particelle extrafini, è necessario un adattamento del dosaggio quando un paziente passa da una formulazione con una distribuzione di particelle non extrafini a INUVER polvere per inalazione. Quando i pazienti effettuano il cambiamento dai trattamenti precedenti, si deve considerare che la dose totale giornaliera raccomandata di beclometasone dipropionato per INUVER polvere per inalazione e' inferiore rispetto agli attuali prodotti con particelle non extrafini che contengono beclometasone dipropionato e deve essere adattata al bisogno del singolo paziente.Tuttavia, i pazienti che passano da INUVER soluzione pressurizzata per inalazione a INUVER polvere per inalazione non richiedono adattamenti del dosaggio.

Ci sono due modalità di trattamento:

A. **Terapia di mantenimento:** Foster è assunto come trattamento di mantenimento regolare con un altro broncodilatatore a rapida azione da utilizzarsi al bisogno.

B. **Terapia di mantenimento e al bisogno:** Foster è assunto sia quale trattamento di mantenimento regolare sia al bisogno in risposta ai sintomi dell'asma.

A. Terapia di mantenimento

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

Dosaggio raccomandato per adulti a partire dai 18 anni di età:
Una o due inalazioni due volte al giorno.
La dose giornaliera massima è di 4 inalazioni al giorno.

B. Terapia di mantenimento e al bisogno

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

La terapia di mantenimento e al bisogno con Foster si deve prendere in considerazione specialmente per i pazienti con:

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

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

Dosaggio raccomandato per adulti a partire dai 18 anni di età:
La dose di mantenimento raccomandata è di 1 inalazione due volte al giorno (una inalazione al mattino ed una inalazione alla sera).

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

La dose massima giornaliera è di 8 inalazioni.

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

Documento reso disponibile da AIFA il 09/05/2023
Esula dalla competenza dell'AIFA ogni eventuale disputa concernente i diritti di proprietà industriale e la tutela brevettuale dei dati relativi all'AIC dei medicinali e, pertanto, l'Agenzia non può essere ritenuta responsabile in alcun modo di eventuali violazioni da parte del titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio (o titolare AIC).
Agenzia Italiana del Farmaco

Dosaggio raccomandato per bambini e adolescenti al di sotto di 18 anni:
La sicurezza e l'efficacia di INUVER nei bambini e negli adolescenti al di sotto dei 18 anni di età non sono state ancora stabilite. Non sono disponibili dati nei bambini fino agli 11 anni di età. I dati al momento disponibili negli adolescenti di età compresa tra 12 e 17 anni sono riportati nei paragrafi 4.8 e 5.1, ma non può essere fatta alcuna raccomandazione riguardante la posologia.

I pazienti devono essere controllati regolarmente dal medico, in modo da garantire che il dosaggio di INUVER rimanga ottimale e che sia modificato solo su consiglio del medico. Il dosaggio deve essere aggiustato alla dose più bassa capace di mantenere un efficace controllo dei sintomi. Una volta ottenuto il controllo dei sintomi con il dosaggio più basso raccomandato, come fase successiva si può provare la somministrazione del solo corticosteroide inalatorio.
I pazienti devono essere avvisati di assumere INUVER tutti i giorni, anche quando sono asintomatici.

BPCO
Dosaggio raccomandato per adulti a partire dai 18 anni di età:
Due inalazioni due volte al giorno.

Gruppi speciali di pazienti
Non occorre modificare il dosaggio nei pazienti anziani.
Non ci sono dati disponibili sull'uso di INUVER in pazienti con compromissione epatica o danno renale (vedere paragrafo 5.2).

Modo di somministrazione
Nexthaler è un inalatore che si attiva col respiro. E' stato dimostrato che pazienti con asma moderata e grave e pazienti con BPCO sono in grado di produrre un flusso inspiratorio sufficiente ad attivare il rilascio della dose da Nexthaler (vedere paragrafo 5.1). L'erogazione di INUVER con Nexthaler è indipendente dal flusso inspiratorio, nell'intervallo di valori che questa popolazione di pazienti è in grado di raggiungere attraverso l'inalatore.

L'uso corretto dell'inalatore Nexthaler è essenziale per il successo del trattamento. Si deve avvertire il paziente di leggere attentamente il Foglio Illustrativo e seguire le istruzioni per l'uso ivi descritte. Per praticità del medico prescrittore queste istruzioni sono riportate qui di seguito.

Il numero di dosi visibile nella finestra indicatrice posta nella parte inferiore del corpo esterno dell'inalatore non diminuisce al richiudersi del cappuccio se il paziente non ha inalato attraverso l'inalatore.

Il paziente deve essere istruito ad aprire il cappuccio dell'inalatore solo quando necessario. Nel caso in cui il paziente abbia aperto l'inalatore ma non abbia inalato, ed il cappuccio venga poi richiuso, la dose viene riconvogliata nel serbatoio della polvere all'interno dell'inalatore; la dose successiva può tranquillamente essere inalata.

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

ISTRUZIONI PER L'USO DELL'INALATORE NEXTHALER
INUVER è disponibile in due confezioni:
- un inalatore da 120 erogazioni
- un inalatore da 180 erogazioni

Documento reso disponibile da AIFA il 09/05/2023
Esula dalla competenza dell'AIFA ogni eventuale disputa concernente i diritti di proprietà industriale e la tutela brevettuale dei dati relativi all'AIC dei medicinali e, pertanto, l'Agenzia non può essere ritenuta responsabile in alcun modo di eventuali violazioni da parte del titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio (o titolare AIC).
Agenzia Italiana del Farmaco

Contenuto della Confezione

Per le informazioni sul contenuto della confezione vedere il paragrafo 6.5.
Se il contenuto della confezione non corrisponde a quanto sopra dichiarato restituisca l'inalatore alla persona che glielo ha fornito (ad es. il farmacista o il medico) e se ne procuri uno nuovo.

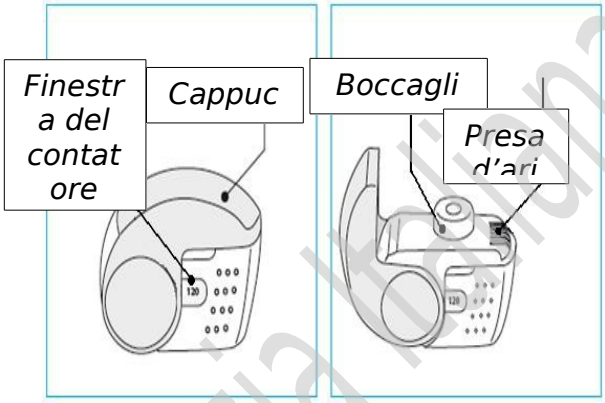
Avvertenze e Precauzioni Generali

- **Non** rimuova l'inalatore dalla sua busta se non intende usarlo immediatamente.
- Usi l'inalatore esclusivamente nel modo indicato.
- Tenga chiuso il cappuccio dell'inalatore fino al momento dell'assunzione della sua dose.
- Quando non utilizza l'inalatore, lo conservi in un luogo pulito e asciutto.
- **Non** tenti di smontare l'inalatore Nexthaler per nessun motivo.

Caratteristiche principali dell'inalatore Nexthaler

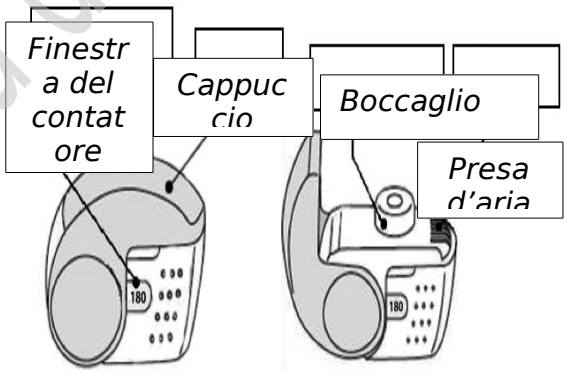
120

Quando usa l'inalatore da 120 erogazioni



180

Quando usa l'inalatore da 180 erogazioni



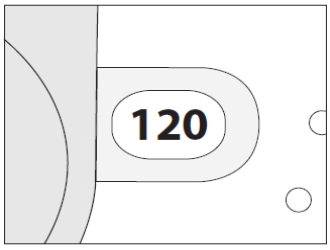
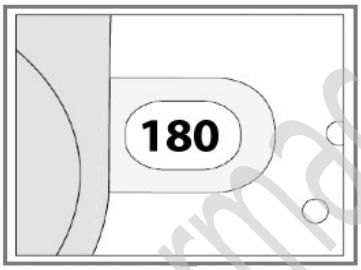
L'assunzione di una dose dall'inalatore Nexthaler richiede solo tre semplici passaggi: Apertura, Inalazione, Chiusura

Prima di usare un nuovo inalatore Nexthaler

4. **Apra la busta ed estragga l'inalatore.**
   - **Non** usi l'inalatore se la busta non è sigillata o è danneggiata – lo riporti al fornitore e se ne procuri uno nuovo.
   - Usi l'etichetta adesiva presente sulla confezione per scrivere la data di prima apertura della busta
5. **Controlli l'inalatore.**
   - Se l'inalatore appare rotto o danneggiato, lo riporti al fornitore e se ne procuri uno nuovo.
6. **Controlli la finestra del contadosi. Se l'inalatore è nuovo, nella finestra del contadosi appare il numero "120 o 180".**

Documento reso disponibile da AIFA il 09/05/2023
Esula dalla competenza dell'AIFA ogni eventuale disputa concernente i diritti di proprietà industriale e la tutela brevettuale dei dati relativi all'AIC dei medicinali e, pertanto, l'Agenzia non può essere ritenuta responsabile in alcun modo di eventuali violazioni da parte del titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio (o titolare AIC).
Agenzia Italiana del Farmaco

- **Non** usi un inalatore nuovo se il numero indicato è inferiore a “120 o 180” – lo riporti al fornitore e se ne procuri uno nuovo.

120	**180**
Quando usa l’inalatore da 120 erogazioni	Quando usa l’inalatore da 180 erogazioni
	

Come usare l’inalatore Nexthaler

3. Se non é sicuro di ricevere la dose in modo corretto, contatti il farmacsita o il medico.
4. Se non è sicuro che il numero indicato dal contadosi sia sceso di una unità dopo l’inalazione, aspetti fino alla dose successiva programmata e la assuma normalmente. Non prenda una dose doppia.

Apertura

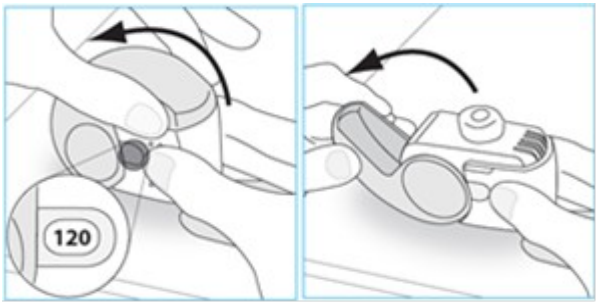
5. **Tenga l’inalatore ben saldo in posizione verticale.**
6. **Controlli il numero di dosi rimaste: qualsiasi numero compreso tra “1” e “120 o 180” indica che vi sono ancora delle dosi.**
   - Se la finestra del contadosi indica “0”, significa che non vi sono più dosi rimaste – l’inalatore deve essere smaltito ed è necessario procurarsene uno nuovo.

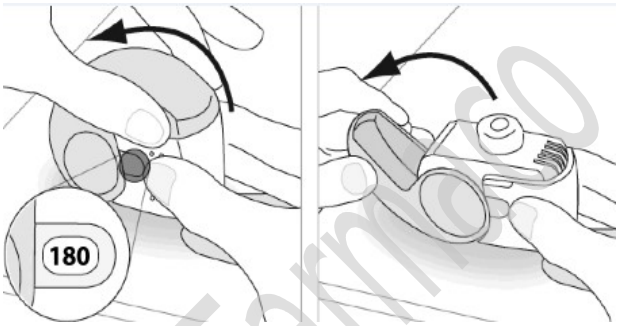
Agenzia Italiana del Farmaco

Documento reso disponibile da AIFA il 09/05/2023
Esula dalla competenza dell’AIFA ogni eventuale disputa concernente i diritti di proprietà industriale e la tutela brevettuale dei dati relativi all’AIC dei medicinali e, pertanto, l’Agenzia non può essere ritenuta responsabile in alcun modo di eventuali violazioni da parte del titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio (o titolare AIC).

7. **Apra completamente il cappuccio.**

120	**180**
Quando usa l'inalatore da 120 erogazioni	Quando usa l'inalatore da 180 erogazioni





8. **Prima dell'inalazione, espiri il più possibile.**
   - **Non** respiri attraverso l'inalatore.

Inalazione

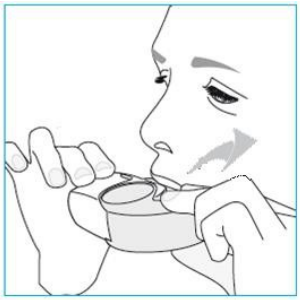
Quando possibile, resti in piedi o si sieda in posizione verticale durante l´inalazione.

6. **Sollevi l'inalatore, lo porti all'altezza della bocca e richiuda le labbra intorno al boccaglio.**

- **Non** copra la presa d'aria mentre tiene l'inalatore.
- **Non** inali attraverso la presa d'aria.

7. **Inspiri rapidamente e profondamente attraverso la bocca.**

- Può percepire un certo sapore in bocca mentre assume la dose.
- Può sentire o avvertire un "click" mentre assume la dose.
- **Non** inali attraverso il naso.
- **Non** sposti le labbra dall'inalatore durante l'inalazione.



8. **Rimuova l'inalatore dalla bocca.**
9. **Trattenga il respiro per 5 o 10 secondi o per un tempo che le è agevole.**
10. **Espiri lentamente.**
    - **Non** espiri attraverso l'inalatore.

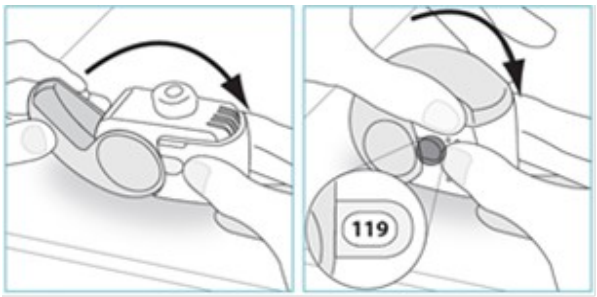
Documento reso disponibile da AIFA il 09/05/2023
Esula dalla competenza dell'AIFA ogni eventuale disputa concernente i diritti di proprietà industriale e la tutela brevettuale dei dati relativi all'AIC dei medicinali e, pertanto, l'Agenzia non può essere ritenuta responsabile in alcun modo di eventuali violazioni da parte del titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio (o titolare AIC).
Agenzia Italiana del Farmaco

Chiusura

4. **Riposizioni l'inalatore in verticale e richiuda completamente il cappuccio.**
5. **Controlli che il contadosi abbia scalato di un numero.**

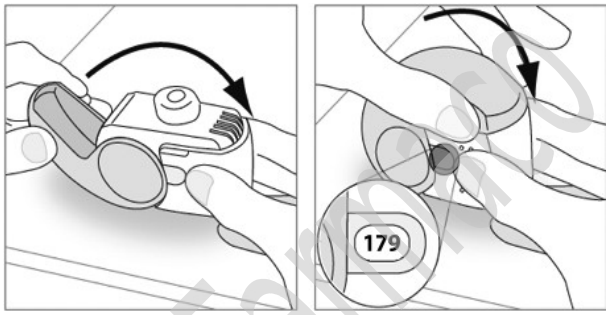
120

Quando usa l'inalatore da 120 erogazioni



180

Quando usa l'inalatore da 180 erogazioni



6. **Se ha bisogno di assumere un'altra dose, ripeta le operazioni dal punto E.1 al punto E.3.**

Pulizia

- Normalmente non è necessario pulire l'inalatore.
- Se necessario, può mantenere l'inalatore pulito dopo l'utilizzo passando sull'apparecchio un panno o un fazzoletto di carta asciutto.
- **Non** pulisca l'inalatore con acqua o altri liquidi. Tenga l'apparecchio sempre asciutto.

Conservazione e smaltimento

Per le informazioni sulle condizioni di conservazione e le istruzioni sullo smaltimento, vedere i paragrafi 6.4 e 6.6.

4.3 Controindicazioni

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

4.4 Avvertenze speciali e precauzioni di impiego

Si raccomanda di ridurre gradualmente la dose quando si interrompe il trattamento; il trattamento non deve quindi essere interrotto bruscamente.

Il trattamento dell'asma deve essere eseguito normalmente sulla base di un programma graduale, e la risposta del paziente deve essere controllata sia clinicamente sia mediante test di funzionalità respiratoria. Occorre prestare attenzione da parte del medico se il paziente non ritiene il trattamento efficace. L'aumento dell'uso di broncodilatatori di emergenza è indice di un peggioramento delle condizioni di base e giustifica una rivalutazione della terapia antiasmatica. Il peggioramento improvviso e progressivo del controllo dell'asma è potenzialmente pericoloso per la vita ed il paziente deve essere urgentemente sottoposto a valutazione medica. Deve essere presa in considerazione la necessità di aumentare il trattamento con corticosteroidi, per via inalatoria o per terapia orale, o iniziare un trattamento con antibiotici se si sospetta una infezione.
I pazienti non devono iniziare INUVER durante un'esacerbazione oppure se hanno un significativo peggioramento o un deterioramento acuto dell'asma. Durante il trattamento con INUVER possono manifestarsi eventi avversi gravi correlati all'asma ed esacerbazioni. Si deve chiedere ai pazienti di

Documento reso disponibile da AIFA il 09/05/2023
Esula dalla competenza dell'AIFA ogni eventuale disputa concernente i diritti di proprietà industriale e la tutela brevettuale dei dati relativi all'AIC dei medicinali e, pertanto, l'Agenzia non può essere ritenuta responsabile in alcun modo di eventuali violazioni da parte del titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio (o titolare AIC).
Agenzia Italiana del Farmaco

continuare il trattamento ma di ricorrere al consiglio del medico se i sintomi dell'asma permangono non controllati o se peggiorano dopo l'inizio con INUVER.
Come con altre terapie per inalazione, si può manifestare broncospasmo paradosso, con un immediato aumento di respiro sibilante, tosse e dispnea dopo la somministrazione. Questo deve essere trattato immediatamente per via inalatoria con un broncodilatatore ad effetto rapido. INUVER deve essere sospeso immediatamente ed il paziente valutato e sottoposto ad una terapia alternativa, se necessario.

INUVER non deve essere usato come terapia iniziale dell'asma.

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

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

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

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

Si possono presentare effetti sistemici con i corticosteroidi inalatori, in particolare quando prescritti ad alte dosi per periodi prolungati. Tali effetti si verificano con meno probabilità rispetto al trattamento con i corticosteroidi orali. I possibili effetti sistemici includono: sindrome di Cushing, aspetto cushingoide, soppressione surrenale, ritardo della crescita nei bambini e negli adolescenti, riduzione della densità minerale ossea, cataratta, glaucoma e, più raramente, una serie di effetti psicologici o comportamentali che comprendono iperattività psicomotoria, disturbi del sonno, ansia, depressione o aggressività (in particolare nei bambini). Pertanto è importante che la dose di corticosteroide inalatorio sia aggiustata alla dose minima con la quale si mantiene un efficace controllo dell'asma.

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

Pazienti che sono stati trasferiti da una terapia con corticosteroidi orali ad una con corticosteroidi inalatori possono rimanere a rischio di un peggioramento della riserva surrenale per un considerevole periodo di tempo. Possono essere a rischio anche pazienti che hanno avuto bisogno in emergenza, in passato, di alti

Documento reso disponibile da AIFA il 09/05/2023
Esula dalla competenza dell'AIFA ogni eventuale disputa concernente i diritti di proprietà industriale e la tutela brevettuale dei dati relativi all'AIC dei medicinali e, pertanto, l'Agenzia non può essere ritenuta responsabile in alcun modo di eventuali violazioni da parte del titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio (o titolare AIC).
Agenzia Italiana del Farmaco

dosaggi di corticosteroidi in casi di emergenza o che sono stati trattati per un periodo prolungato con alte dosi di corticosteroidi per via inalatoria. Occorre sempre considerare la possibilità di una compromessa funzionalità residua in situazioni di emergenza o elettive che producono stress, e si deve prendere in considerazione l'adozione di un appropriato trattamento con corticosteroidi. L'entità della compromissione surrenale può richiedere il consiglio di uno specialista prima di adottare procedure specifiche.

INUVER deve essere somministrato con cautela in pazienti con tubercolosi polmonare attiva o quiescente e infezioni fungine e virali delle vie respiratorie.

INUVER deve essere usato con cautela (che può includere il monitoraggio) in pazienti con aritmia cardiaca, specialmente nei casi di blocco atrioventricolare di terzo grado e tachiaritmia, stenosi aortica subvalvolare idiopatica, miocardiopatia ostruttiva ipertrofica, ischemia cardiaca, grave insufficienza cardiaca, grave ipertensione arteriosa e aneurisma.

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

È richiesta cautela anche quando INUVER è utilizzato da pazienti con tireotossicosi, diabete mellito, feocromocitoma ed ipokaliemia non trattata.

La terapia con medicinali β_2-agonisti può provocare una ipokaliemia potenzialmente grave. Particolare cautela deve essere posta in pazienti affetti da asma grave poiché questo effetto può essere potenziato dalla ipossia. La ipokaliemia può anche essere potenziata da trattamenti concomitanti con altri medicinali che possono indurre ipokaliemia, come i derivati xantinici, gli steroidi ed i diuretici (vedere paragrafo 4.5). Si raccomanda di usare cautela anche nell'asma instabile, quando possono essere usati alcuni broncodilatatori "di salvataggio". Si raccomanda, in questi casi, di monitorare i livelli sierici di potassio.

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

Se si deve effettuare una anestesia con anestetici alogenati, occorre assicurarsi che INUVER non venga somministrato da almeno 12 ore prima dell'inizio dell'anestesia, dal momento che sussiste il rischio di aritmie cardiache.

I pazienti devono essere informati di risciacquare la bocca o fare gargarismi con acqua o lavarsi i denti dopo aver inalato la dose prescritta per minimizzare il rischio di infezioni fungine orofaringee e di disfonia.

Il medicinale contiene lattosio. Il lattosio contiene piccole quantità di proteine del latte, che possono causare reazioni allergiche. I pazienti affetti da rari problemi di intolleranza al galattosio, da deficit totale di lattasi, o da malassorbimento di glucosio-galattosio, non devono assumere questo medicinale.

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

4.5 Interazioni con altri medicinali ed altre forme di interazione

Interazioni farmacocinetiche

Il beclometasone dipropionato si metabolizza molto rapidamente tramite gli enzimi esterasi.

Documento reso disponibile da AIFA il 09/05/2023
Esula dalla competenza dell'AIFA ogni eventuale disputa concernente i diritti di proprietà industriale e la tutela brevettuale dei dati relativi all'AIC dei medicinali e, pertanto, l'Agenzia non può essere ritenuta responsabile in alcun modo di eventuali violazioni da parte del titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio (o titolare AIC).
Agenzia Italiana del Farmaco

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

L'utilizzo di beta-bloccanti (inclusi i colliri) deve essere evitato nei pazienti asmatici. Se vengono somministrati beta-bloccanti per ragioni impellenti, l'effetto del formoterolo sarà ridotto o annullato.
L'uso di altri farmaci beta-adrenergici può dar luogo ad effetti potenzialmente additivi, pertanto si richiede cautela nella prescrizione di teofillina o di altri farmaci beta-adrenergici contemporaneamente al formoterolo.
Il trattamento concomitante con chinidina, disopiramide, procainamide, fenotiazine, alcuni antistaminici (ad es. terfenadina), inibitori delle monoammino-ossidasi e antidepressivi triciclici può causare un prolungamento dell'intervallo QTc e aumentare il rischio di aritmie ventricolari.

Inoltre, L-dopa, L-tiroxina, ossitocina ed alcool possono alterare la tolleranza cardiaca nei confronti dei beta-2 simpaticomimetici.
Il trattamento concomitante con inibitori delle monoammino-ossidasi, inclusi agenti con proprietà simili come furazolidone e procarbazina, può precipitare reazioni ipertensive.
Esiste un elevato rischio di aritmie in pazienti sottoposti simultaneamente ad anestesia con idrocarburi alogenati.
Il trattamento concomitante con derivati xantinici, steroidi o diuretici può potenziare un possibile effetto di ipokaliemia dei beta$_2$-agonisti (vedere paragrafo 4.4). In pazienti trattati con glicosidi digitalici, una ipokaliemia può incrementare la predisposizione alle aritmie.

4.6 Fertilità, gravidanza e allattamento

Fertilità

Non sono disponibili dati sugli esseri umani. In studi effettuati nei ratti, la presenza di beclometasone dipropionato ad alte dosi nel trattamento combinato è stata associata a ridotta fertilità femminile ed embriotossicità (vedere paragrafo 5.3).

Gravidanza

Non vi sono dati clinici rilevanti sull'uso di INUVER in donne in gravidanza. Studi nell'animale con l'associazione di beclometasone dipropionato e formoterolo hanno evidenziato segni di tossicità sulla riproduzione e sul feto dopo elevata esposizione sistemica (vedere paragrafo 5.3). E' noto che elevate dosi di corticosteroidi somministrati negli animali gravidi causano anomalie nello sviluppo fetale, inclusa palatoschisi, e ritardo della crescita intrauterina. A causa dell'effetto tocolitico degli agenti beta2-simpaticomimetici occorre esercitare particolare cautela durante il travaglio. L'uso di formoterolo non è raccomandato durante la gravidanza, ed in particolare alla fine della gravidanza o durante il travaglio, a meno che non esista nessun'altra (e più sicura) alternativa disponibile. INUVER deve essere usato durante la gravidanza solamente se i benefici attesi superino i potenziali rischi.

Allattamento al seno

Non ci sono dati clinici rilevanti sull'uso di INUVER durante l'allattamento nella specie umana.
Nonostante non ci siano dati provenienti da studi sugli animali, è ragionevole ritenere che il beclometasone dipropionato sia escreto nel latte materno, come altri corticosteroidi.
Mentre non è noto se il formoterolo passi nel latte materno umano, é stato rilevato nel latte di animali.
La somministrazione di INUVER alle donne durante l'allattamento al seno deve essere presa in considerazione se i benefici attesi superano i potenziali rischi. Deve essere presa la decisione se interrompere l'allattamento al seno o interrompere la terapia/astenersi dalla terapia con INUVER, tenendo in considerazione il beneficio dell'allattamento per il bambino e il beneficio della terapia per la donna.

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

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

Documento reso disponibile da AIFA il 09/05/2023
Esula dalla competenza dell'AIFA ogni eventuale disputa concernente i diritti di proprietà industriale e la tutela brevettuale dei dati relativi all'AIC dei medicinali e, pertanto, l'Agenzia non può essere ritenuta responsabile in alcun modo di eventuali violazioni da parte del titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio (o titolare AIC).
Agenzia Italiana del Farmaco

4.8 Effetti indesiderati

La reazione avversa più comune è stata il tremore. In uno studio clinico con INUVER della durata di 12 settimane, il tremore è stato osservato solo con il regime di dosaggio più elevato (2 inalazioni due volte al giorno), e si è manifestato più frequentemente all'inizio del trattamento e con intensità lieve. Nessun paziente ha dovuto sospendere lo studio a causa del tremore.

Esperienza negli studi clinici con pazienti asmatici

La sicurezza di INUVER è stata valutata in studi clinici con il farmaco attivo in confronto a placebo nei quali 719 pazienti di età uguale e superiore ai 12 anni affetti da asma di varia gravità sono stati esposti al farmaco. L'incidenza delle reazioni avverse riportata nella tabella sottostante si riferisce a pazienti asmatici di età uguale e superiore a 12 anni, ed è basata sui dati relativi alla sicurezza provenienti da due studi clinici pilota in cui INUVER è stato somministrato alle dosi raccomandate in questo RCP per un periodo compreso tra 8 e 12 settimane. Negli studi clinici con INUVER non sono stati osservati disturbi psichiatrici, ma questi sono stati comunque riportati nella tabella come un potenziale effetto di classe dei corticosteroidi per via inalatoria.

Di seguito sono riportati gli effetti indesiderati che sono stati correlati con beclometasone dipropionato e formoterolo in associazione fissa (INUVER), elencati secondo classificazione per sistemi e organi. Le frequenze sono state definite come segue: molto comune (≥ 1/10), comune (≥ 1/100, <1/10), non comune (≥ 1/1000, <1/100), raro (≥ 1/10.000, < 1/1000), 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	Nasofaringite	Non comune
	Candidosi orale	Non comune
	Polmonite (nei pazienti con BPCO)	Comune
Disturbi del metabolismo e della nutrizione	Ipertrigliceridemia	Non comune
Disturbi psichiatrici	Iperattività psicomotoria, disturbi del sonno, ansia, depressione, aggressività, alterazioni comportamentali (prevalentemente nei bambini)	Non nota
Patologie dell'occhio	Visione, offuscata (vedere anche il paragrafo 4.4)	Non nota
Patologie del sistema nervoso	Tremore	Comune
	Cefalea	Non comune
Patologie cardiache	Tachicardia	Non comune
	Bradicardia sinusale	Non comune
	Angina pectoris	Non comune
	Ischemia miocardica	Non comune
	Irritazione alla gola, esacerbazione dell'asma	Non comune

Documento reso disponibile da AIFA il 09/05/2023
Esula dalla competenza dell'AIFA ogni eventuale disputa concernente i diritti di proprietà industriale e la tutela brevettuale dei dati relativi all'AIC dei medicinali e, pertanto, l'Agenzia non può essere ritenuta responsabile in alcun modo di eventuali violazioni da parte del titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio (o titolare AIC).
Agenzia Italiana del Farmaco

Patologie respiratorie, toraciche e mediastiniche	Dispnea	Non comune
	Dolore orofaringeo	Non comune
	Disfonia	Non comune
	Tosse	Non comune
Patologie gastrointestinali	Nausea	Non comune
Patologie sistemiche e condizioni relative alla sede di somministrazione	Affaticamento	Non comune
	Irritabilità	Non comune
Esami diagnostici	Intervallo QT dell'elettrocardiogramma prolungato	Non comune
	Riduzione del cortisolo libero urinario	Non comune
	Riduzione del cortisolo ematico	Non comune
	Aumento dei livelli del potassio ematico	Non comune
	Aumento dei livelli di glucosio sierico	Non comune
	Scarsa progressione dell'onda R all'elettrocardiogramma	Non comune

Tra le reazioni avverse osservate, quelle tipicamente associate con formoterolo sono: tremore, cefalea, tachicardia, bradicardia sinusale, angina pectoris, ischemia miocardica, prolungamento dell'intervallo QT.

Tra le reazioni avverse osservate, quelle tipicamente associate al beclometasone dipropionato sono: nasofaringite, candidosi orale, disfonia, irritazione alla gola, irritabilità, riduzione del cortisolo libero urinario, riduzione del cortisolo sierico, aumento dei livelli di glucosio sierico.

Ulteriori reazioni avverse, non osservate nell'esperienza clinica con INUVER ma tipicamente associate con la somministrazione per via inalatoria di beclometasone dipropionato, includono altre infezioni fungine orali e polmonite. Alterazioni del gusto sono state segnalate occasionalmente durante terapia inalatoria corticosteroidea.

Riguardo le misure da prendere per minimizzare l'insorgenza di infezioni fungine orali, candidosi orale e disfonia, (vedere il paragrafo 4.4).

Gli effetti sistemici dei corticosteroidi inalatori (ad esempio il beclometasone dipropionato) possono verificarsi in particolar modo quando si somministrano alte dosi del medicinale per lunghi periodi di tempo, e possono comprendere: sindrome di Cushing, aspetto cushingoide, soppressione surrenale, diminuzione della densità minerale ossea, ritardo della crescita nei bambini e negli adolescenti, cataratta e glaucoma (vedere anche paragrafo 4.4).
Ulteriori reazioni avverse, non osservate nell'esperienza clinica con INUVER a dosi terapeutiche ma tipicamente associate con la somministrazione di beta$_2$-agonisti come il formoterolo, sono palpitazioni, fibrillazione atriale, extrasistole ventricolari, tachiaritmia, ipokaliemia potenzialmente grave e aumento/diminuzione della pressione arteriosa. Durante la terapia inalatoria con formoterolo sono state segnalate occasionalmente insonnia, capogiri, irrequietezza ed ansia. Il formoterolo può inoltre indurre crampi muscolari, mialgia.

Documento reso disponibile da AIFA il 09/05/2023
Esula dalla competenza dell'AIFA ogni eventuale disputa concernente i diritti di proprietà industriale e la tutela brevettuale dei dati relativi all'AIC dei medicinali e, pertanto, l'Agenzia non può essere ritenuta responsabile in alcun modo di eventuali violazioni da parte del titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio (o titolare AIC).
Agenzia Italiana del Farmaco

Sono state osservate anche reazioni di ipersensibilità che includono eruzione cutanea, orticaria, prurito, eritema ed edema ad occhi, viso, labbra e gola (angioedema).

Come per altre terapie inalatorie, si può manifestare broncospasmo paradosso, con un immediato aumento di respiro sibilante, tosse e dispnea dopo l'inalazione (vedere anche paragrafo 4.4).

Popolazione pediatrica
Non sono disponibili informazioni sulla sicurezza di INUVER nei bambini fino agli 11 anni di età, e vi sono solo informazioni limitate relativamente agli adolescenti di età compresa tra 12 e 17 anni. In uno studio clinico randomizzato della durata di 12 settimane condotto in pazienti adulti ed adolescenti, 162 adolescenti di età compresa tra 12 e 17 anni affetti da asma di entità da moderata a grave hanno ricevuto INUVER o la corrispondente formulazione in soluzione pressurizzata per inalazione, alla dose di 1 o 2 inalazioni due volte al giorno; frequenza, tipologia e gravità delle reazioni avverse al farmaco non sono apparse differenti negli adolescenti rispetto agli adulti.

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
La dose raccomandata più elevata di INUVER per una singola somministrazione è di 2 inalazioni. In pazienti asmatici sono state studiate quattro inalazioni cumulative di INUVER (per un totale di 400 microgrammi di beclometasone dipropionato e di 24 microgrammi di formoterolo in un'unica somministrazione). Il trattamento cumulativo non ha causato anomalie, effetti clinicamente rilevanti sui segni vitali, reazioni avverse gravi o non gravi (vedere anche paragrafo 4.8).

Per quanto riguarda la formulazione in soluzione pressurizzata per inalazione, in pazienti asmatici sono state studiate dosi per inalazione fino a dodici erogazioni cumulative (per un totale di 1200 microgrammi di beclometasone dipropionato e di 72 microgrammi di formoterolo). Questi trattamenti cumulativi non hanno provocato anomalie sui segni vitali, né reazioni avverse gravi o non gravi.

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

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

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

Sovradosaggio cronico di beclometasone dipropionato inalatorio: rischio di soppressione surrenale (vedere paragrafo 4.4). Può essere necessario un monitoraggio della riserva surrenale. Il trattamento deve essere continuato con un dosaggio sufficiente per controllare l'asma.
Singole dosi sovraterapeutiche fino a 800 microgrammi di beclometasone dipropionato e 48 microgrammi di formoterolo somministrate attraverso INUVER polvere per inalazione sono risultate generalmente sicure e ben tollerate.

Documento reso disponibile da AIFA il 09/05/2023
Esula dalla competenza dell'AIFA ogni eventuale disputa concernente i diritti di proprietà industriale e la tutela brevettuale dei dati relativi all'AIC dei medicinali e, pertanto, l'Agenzia non può essere ritenuta responsabile in alcun modo di eventuali violazioni da parte del titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio (o titolare AIC).

15. PROPRIETA' FARMACOLOGICHE

5.1 Proprietà farmacodinamiche

Categoria farmacoterapeutica: Adrenergici, inalanti: formoterolo e altri farmaci per le patologie ostruttive delle vie respiratorie.
Codice ATC: R03AK08.

Meccanismi di azione ed effetti farmacodinamici
INUVER contiene beclometasone dipropionato e formoterolo in una formulazione in polvere secca, che consente un aerosol extrafine con un diametro aerodinamico mediano di massa (MMAD) pari in media a 1,4-1,5 micron e co-deposizione dei due componenti. Le particelle in aerosol di INUVER sono in media molto più piccole delle particelle erogate nelle formulazioni non extrafini.

Uno studio di deposizione del farmaco radiomarcato effettuato in pazienti asmatici ha dimostrato che un'elevata porzione del farmaco (stimata al 42% della dose nominale) si deposita nei polmoni, con una deposizione omogenea attraverso le vie respiratorie. Queste caratteristiche di erogazione supportano l'uso di una bassa dose di corticosteroidi con effetti farmacodinamici locali potenziati, che si sono rivelati equivalenti alla corrispondente soluzione pressurizzata per inalazione (vedere Esperienza clinica).

I due principi attivi di INUVER hanno diverse modalità d'azione. Come per altre associazioni di corticosteroidi inalatori e beta$_2$-agonisti, si osservano effetti additivi relativamente alla riduzione delle esacerbazioni asmatiche.

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

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

Esperienza clinica
L'efficacia dei due componenti di INUVER polvere per inalazione è stata confrontata in tre diversi studi di confronto con la formulazione di 100 microgrammi/6 microgrammi soluzione pressurizzata per inalazione nel trattamento di pazienti con asma persistente di grado da moderato a grave. A livello generale, nella pratica clinica è attesa un'efficacia equivalente dei due farmaci inalatori sia alla dose di 1 che di 2 inalazioni due volte al giorno.

In uno studio, l'obiettivo primario era rappresentato dalla valutazione dell'efficacia del componente corticosteroide inalato misurata dalla broncodilatazione (FEV_1 pre-dose). Un miglioramento clinicamente significativo nel FEV_1 pre-dose rispetto ai valori basali è stato osservato in 696 pazienti con asma sintomatica da moderata a grave alla fine di un periodo di trattamento di 3 mesi, alla dose di 1 inalazione due volte al giorno e 2 inalazioni due volte al giorno con entrambe le formulazioni. E' stato osservato un aumento medio di almeno 250 mL. Non è stata osservata una differenza clinicamente rilevante nel FEV_1 pre-dose tra INUVER polvere per inalazione e la soluzione pressurizzata per inalazione ad entrambi i dosaggi. Una significativa relazione dose-risposta è stata osservata per il picco di flusso espiratorio (PEF) del mattino. Non è stata raggiunta la significatività statistica relativamente alla relazione dose-risposta per il FEV_1 pre-dose. Le misurazioni relative al controllo dell'asma, come i punteggi relativi ai sintomi asmatici registrati al mattino e alla sera e la percentuale di giorni senza sintomi, hanno fatto registrare un significativo miglioramento rispetto al basale durante e fino alla fine del periodo di trattamento, in particolare per le due dosi più alte di entrambe le formulazioni.

Documento reso disponibile da AIFA il 09/05/2023
Esula dalla competenza dell'AIFA ogni eventuale disputa concernente i diritti di proprietà industriale e la tutela brevettuale dei dati relativi all'AIC dei medicinali e, pertanto, l'Agenzia non può essere ritenuta responsabile in alcun modo di eventuali violazioni da parte del titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio (o titolare AIC).
Agenzia Italiana del Farmaco

Nel secondo studio, l'obiettivo primario era rappresentato dalla valutazione dell'efficacia del componente beta$_2$-agonista a lunga durata d'azione di INUVER. In questo studio la broncodilatazione è stata misurata all'inizio e fino a 12 ore dopo somministrazione di dosi singole attraverso valutazioni spirometriche di serie del FEV_1 (AUC per FEV_1 relativa almeno all'80% della durata d'azione del formoterolo). Un'inalazione e quattro inalazioni di entrambe le formulazioni di INUVER hanno migliorato significativamente FEV_1 AUC_{0-12} rispetto al placebo. Entrambe le dosi di INUVER polvere per inalazione sono apparse non-inferiori alla corrispondente dose della soluzione pressurizzata per inalazione. E' stata riscontrata una relazione dose-risposta statisticamente significativa tra la dose bassa e la dose elevata con entrambe le formulazioni.

Nel terzo studio, dopo una fase di trattamento preliminare di 4 settimane con l'associazione fissa beclometasone dipropionato/formoterolo soluzione pressurizzata per inalazione alla dose di 1 inalazione due volte al giorno, 755 pazienti con asma stabilizzato sono stati randomizzati per ricevere un trattamento della durata di 8 settimane con il medesimo inalatore già in uso, con INUVER polvere per inalazione o con beclometasone dipropionato 100 microgrammi polvere per inalazione, somministrati tutti alla dose di 1 inalazione due volte al giorno. L'obiettivo primario era rappresentato dalla variazione rispetto al basale e per la durata dell'intero periodo di trattamento del flusso espiratorio medio del mattino (PEF). Dopo 8 settimane di trattamento non è stata riscontrata alcuna differenza nell'endpoint primario tra i due inalatori in associazione, che si sono rivelati significativamente migliori del beclometasone dipropionato in monoterapia. Nessuna differenza è stata rilevata tra i due inalatori in associazione in termini di misurazione dei sintomi, come il punteggio relativo al questionario sul controllo dell'asma ed il numero di giorni senza medicinali di soccorso.

È stato infine effettuato uno studio in aperto verso placebo per verificare che il flusso inspiratorio che può essere generato attraverso l'inalatore Nexthaler non è influenzato dall'età, dalle patologie e dalla gravità della patologia del paziente, e pertanto l'attivazione e l'erogazione del farmaco attraverso l'apparecchio possono essere alla portata di tutti i pazienti. L'endpoint primario era rappresentato dalla percentuale di pazienti in ogni gruppo di età e di patologia in grado di attivare l'inalatore. Ottantanove pazienti, di età compresa tra 5 e 84 anni, inclusi pazienti con asma moderato e grave (rispettivamente $FEV_1 > 60\%$ e $\leq 60\%$ del predetto), e pazienti con BPCO moderato e grave (rispettivamente $FEV_1 \geq 50\%$ e $< 50\%$ del predetto) hanno preso parte allo studio. Tutti i pazienti, indipendentemente dall'età, dalla patologia e dalla gravità della malattia, sono stati in grado di generare un flusso inspiratorio sufficiente per attivare l'inalatore Nexthaler.

In un ulteriore studio in aperto con placebo, che ha valutato il profilo di flusso inspiratorio attraverso l'inalazione di INUVER, è stato dimostrato che pazienti con BPCO di grado da lieve a grave erano in grado di attivare e di usare efficacemente il dispositivo, indipendentemente dal loro grado di limitazione funzionale.

Popolazione pediatrica
L'Agenzia Europea dei Medicinali ha rinviato l'obbligo di presentare i risultati degli studi sull'asma con INUVER nei sottogruppi della popolazione pediatrica di età compresa tra 5 e 11 anni e tra 12 e 17 anni.

Al momento della redazione di questo RCP, non è disponibile esperienza clinica con INUVER nei bambini di età compresa tra 5 e 11 anni, e vi sono solo informazioni limitate negli adolescenti di età compresa tra 12 e 17 anni.

In uno studio clinico randomizzato a 3 mesi, 162 adolescenti di età compresa tra 12 e 17 anni con diagnosi di asma da moderata a grave hanno ricevuto INUVER o la corrispondente formulazione in soluzione pressurizzata per inalazione, alla dose di 1 o 2 inalazioni due volte al giorno. La variazione del FEV_1 pre-dose alla fine del trattamento è apparsa maggiore negli adolescenti rispetto agli adulti.
Per informazioni sull'uso pediatrico (vedere anche i paragrafi 4.2 e 4.8).

Documento reso disponibile da AIFA il 09/05/2023
Esula dalla competenza dell'AIFA ogni eventuale disputa concernente i diritti di proprietà industriale e la tutela brevettuale dei dati relativi all'AIC dei medicinali e, pertanto, l'Agenzia non può essere ritenuta responsabile in alcun modo di eventuali violazioni da parte del titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio (o titolare AIC).

5.2 Proprietà farmacocinetiche

Beclometasone dipropionato

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

Assorbimento, distribuzione e metabolismo

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

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

La biodisponibilità assoluta dopo inalazione da un inalatore dosato pressurizzato è circa il 2% e il 62% della dose nominale rispettivamente per il beclometasone dipropionato non modificato e per il beclometasone-17-monopropionato.

In seguito a somministrazione endovenosa, la distribuzione di beclometasone dipropionato e del suo metabolita attivo è caratterizzata da un'alta clearance plasmatica (rispettivamente 150 e 120 l/ora), con un piccolo volume di distribuzione allo stato stazionario per il beclometasone dipropionato (20 l) ed una più estesa distribuzione tissutale per il suo metabolita attivo (424 l). Il beclometasone dipropionato viene metabolizzato principalmente (82%) nel suo metabolita attivo, il beclometasone-17-monopropionato.

Il legame alle proteine plasmatiche è moderatamente elevato (87%).

Escrezione

L'escrezione fecale è la principale via di eliminazione del beclometasone dipropionato, essenzialmente come metaboliti polari. L'escrezione renale del beclometasone dipropionato e dei suoi metaboliti è trascurabile. L'emivita terminale di eliminazione é di 0,5 ore e di 2,7 ore rispettivamente per il beclometasone dipropionato e per il beclometasone-17-monopropionato.

Popolazioni speciali

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

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

Formoterolo

Assorbimento e distribuzione

Dopo l'inalazione, il formoterolo viene assorbito sia dai polmoni che dal tratto gastrointestinale. La frazione di dose inalata che viene deglutita dopo somministrazione con un inalatore pre-dosato (MDI) può variare tra il 60% e il 90%. Almeno il 65% della dose deglutita é assorbita dal tratto gastrointestinale. Il picco di concentrazione plasmatica del farmaco non modificato viene raggiunto tra 0,5 e 1 ora dopo la somministrazione orale. Il legame del formoterolo alle proteine plasmatiche è del 61-64% con un 34% di legame all'albumina. Non c'è saturazione di legame nei valori di concentrazione raggiunti alle dosi terapeutiche. L'emivita di eliminazione calcolata dopo la somministrazione orale è di 2-3 ore. L'assorbimento di formoterolo in seguito ad inalazione di dosi da 12 a 96 microgrammi di formoterolo fumarato è lineare.

Metabolismo

Documento reso disponibile da AIFA il 09/05/2023

Esula dalla competenza dell'AIFA ogni eventuale disputa concernente i diritti di proprietà industriale e la tutela brevettuale dei dati relativi all'AIC dei medicinali e, pertanto, l'Agenzia non può essere ritenuta responsabile in alcun modo di eventuali violazioni da parte del titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio (o titolare AIC).

Agenzia Italiana del Farmaco

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

Escrezione
L'escrezione cumulativa urinaria del formoterolo, in seguito ad una singola inalazione da un inalatore per polvere secca, aumenta in modo lineare nel range di dosi dai 12 ai 96 microgrammi. In media, l'8% e il 25% della dose viene escreta rispettivamente come formoterolo immodificato e formoterolo totale. In base alle concentrazioni plasmatiche misurate dopo l'inalazione di una singola dose di 120 µg in 12 soggetti sani, l'emivita di eliminazione terminale media è risultata di 10 ore. Gli enantiomeri (RR) e (SS) rappresentano rispettivamente circa il 40% e il 60% del farmaco immodificato escreto attraverso l'urina. Il rapporto relativo dei due enantiomeri rimane costante alle dosi studiate, e non è stato osservato accumulo relativo di un enantiomero rispetto all'altro dopo dose ripetuta.
Dopo somministrazione orale (dai 40 agli 80 µg) in soggetti sani, una quantità dal 6% al 10% della dose è stata ritrovata nell'urina come farmaco immodificato; fino all'8% della dose è stato recuperato sotto forma di glucuronide.
Il 67% della dose orale di formoterolo è escreto nell'urina (principalmente sotto forma di metaboliti) e il rimanente nelle feci. La clearance renale del formoterolo è pari a 150 ml/min.

Popolazioni speciali di pazienti
Compromissione epatica/danno renale: la farmacocinetica del formoterolo non è stata studiata in pazienti con compromissione epatica o danno renale.

Esperienza clinica
L'esposizione sistemica al beclometasone dipropionato e al formoterolo in associazione è stata confrontata con quella dei singoli componenti. Non c'è stata evidenza di interazioni farmacocinetiche o farmacodinamiche (sistemiche) tra beclometasone dipropionato e formoterolo.

La farmacocinetica di INUVER polvere per inalazione è stata confrontata con quella della corrispondente formulazione in soluzione pressurizzata per inalazione. L'analisi del componente steroideo è stata focalizzata su beclometasone-17-monopropionato, il principale metabolita attivo del beclometasone dipropionato.
L'assorbimento sistemico ed il metabolismo del beclometasone dipropionato sono stati rapidi e la C_{max} è stata raggiunta nei 5 minuti successivi alla somministrazione della dose per entrambi i trattamenti, ma è risultata superiore (+ 68 %) con INUVER polvere per inalazione. L'AUCt è apparsa circa 3 volte più elevata dopo inalazione di INUVER attraverso l'inalatore Nexthaler rispetto alla soluzione pressurizzata per inalazione. La C_{max} per il beclometasone-17-monopropionato, il principale metabolita attivo, che rappresenta circa l'82% del livello ematico totale, è stata raggiunta in media rispettivamente dopo 30 minuti e 15 minuti con Nexthaler e con la soluzione presurizzata per inalazione. La concentrazione plasmatica del beclometasone-17-monopropionato è risultata inferiore (C_{max} -49% e AUC_t -29%) dopo inalazione della polvere per inalazione rispetto alla soluzione pressurizzata per inalazione. Dopo inalazione di INUVER con inalatore Nexthaler, la concentrazione di picco (C_{max}) del formoterolo è stata raggiunta in 5 minuti ed è risultata superiore (+ 47 %) per la polvere per inalazione, mentre l'esposizione globale (AUC_t) è apparsa sovrapponibile nei due trattamenti.
In uno studio è stata valutata la distribuzione polmonare relativa utilizzando un filtro a carbone attivo per escludere l'assorbimento del farmaco dal tratto gastrointestinale, ed adottando un dispositivo spaziatore approvato, l'AeroChamber Plus®, per il prodotto di riferimento (la soluzione pressurizzata per inalazione). In questo contesto, l'inalatore Nexthaler e la soluzione pressurizzata per inalazione si sono dimostrate equivalenti in termini di AUC_t sia del beclometasone-17-monopropionato sia del formoterolo (il rapporto polvere per inalazione/soluzione pressurizzata per inalazione e gli intervalli di confidenza del 90% erano compresi tra 80-125%); tuttavia, la C_{max} del beclometasone-17-monopropionato è risultata inferiore (-38%) in seguito a somministrazione dall'inalatore Nexthaler.

Documento reso disponibile da AIFA il 09/05/2023
Esula dalla competenza dell'AIFA ogni eventuale disputa concernente i diritti di proprietà industriale e la tutela brevettuale dei dati relativi all'AIC dei medicinali e, pertanto, l'Agenzia non può essere ritenuta responsabile in alcun modo di eventuali violazioni da parte del titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio (o titolare AIC).
Agenzia Italiana del Farmaco

5.3 Dati preclinici di sicurezza

I dati non-clinici relativi ai componenti individuali di INUVER non rivelano rischi particolari per l'uomo sulla base di studi convenzionali di sicurezza farmacologica e tossicità a dosi ripetute. Il profilo di tossicità dell'associazione riflette quello dei singoli componenti, senza alcun aumento di tossicità o eventi inaspettati.

Studi sulla riproduzione nel ratto hanno mostrato effetti dose-dipendenti. La presenza di beclometasone dipropionato a dosi elevate è stata associata ad una ridotta fertilità femminile, diminuzione del numero degli impianti e tossicità embriofetale. La somministrazione di dosi elevate di corticosteroidi negli animali gravidi è noto causare anomalie nello sviluppo fetale, inclusa palatoschisi, e ritardo della crescita intrauterina, ed è probabile che gli effetti osservati con l'associazione beclometasone dipropionato/formoterolo siano dovuti al beclometasone dipropionato. Questi effetti sono stati riscontrati solo ad una elevata esposizione sistemica al metabolita attivo beclometasone-17-monopropionato (più di 200 volte i livelli plasmatici attesi nei pazienti). Inoltre, negli studi sugli animali sono stati evidenziati un incremento della durata della gestazione e del parto, effetto attribuibile ai ben noti effetti tocolitici dei beta$_2$-simpaticomimetici. Questi effetti sono stati notati quando i livelli di formoterolo nel plasma materno erano al di sotto di quelli attesi in pazienti trattati con INUVER.

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

16. INFORMAZIONI FARMACEUTICHE

6.1 Elenco degli eccipienti

Lattosio monoidrato (che contiene piccole quantità di proteine del latte)
Magnesio stearato.

6.2 Incompatibilità

Non pertinente.

6.3 Periodo di validità

3 anni.

Dopo la prima apertura della busta, il medicinale deve essere utilizzato entro 6 mesi.

6.4 Precauzioni particolari per la conservazione

Conservare nella confezione originale per proteggere il medicinale dall'umidità.
Estrarre l'inalatore dalla sua confezione in alluminio immediatamente prima del primo utilizzo.

Precedentemente alla prima apertura della busta:
Questo medicinale non richiede alcuna temperatura particolare di conservazione.

Dopo la prima apertura della busta:
Non conservare a temperatura superiore ai 25°C.

6.5 Natura e contenuto del contenitore e strumentazione particolare per l'uso, la somministrazione o l'impianto

Ogni scatola contiene 1, 2 o 3 inalatori Nexthaler che contengono 1,50 g o 2,22 g di polvere per inalazione e permettono 120 o 180 erogazioni ciascuno. Ogni inalatore è contenuto in una busta protettiva termosaldata (confezione in alluminio) in PET/Al/PE (Polietilene Tereftalato/Alluminio/ Polietilene) o PA/Al/PE (Poliammide/Alluminio/Polietilene).
E' possibile che non tutte le confezioni siano commercializzate.

Documento reso disponibile da AIFA il 09/05/2023
Esula dalla competenza dell'AIFA ogni eventuale disputa concernente i diritti di proprietà industriale e la tutela brevettuale dei dati relativi all'AIC dei medicinali e, pertanto, l'Agenzia non può essere ritenuta responsabile in alcun modo di eventuali violazioni da parte del titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio (o titolare AIC).

INUVER è un dispositivo di inalazione multidose. Il dispositivo è composto da un corpo esterno munito di una finestra che indica il numero di dosi rimaste e dotato di un cappuccio integrato. All'apertura del cappuccio, che avvia anche il meccanismo di conteggio della dose, si può notare un boccaglio attraverso il quale viene inalato il farmaco. Il corpo esterno del dispositivo ed il boccaglio sono realizzati in acrilonitrile butadiene stirene ed il cappuccio è in polipropilene.

6.6 Precauzioni particolari per lo smaltimento e la manipolazione

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

7. TITOLARE DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

CHIESI FARMACEUTICI S.p.A.
Via Palermo 26/A
43122 Parma
Italia

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

037798030 INUVER 100 microgrammi/6 microgrammi polvere per inalazione – 1 inalatore in ABS/PP da 120 dosi
037798042 INUVER 100 microgrammi/6 microgrammi polvere per inalazione – 2 inalatori in ABS/PP da 120 dosi ciascuno
037798055 INUVER 100 microgrammi/6 microgrammi polvere per inalazione – 3 inalatori in ABS/PP da 120 dosi ciascuno

037798131 INUVER 100 microgrammi/6 microgrammi polvere per inalazione – 1 inalatore in ABS/PP da 180 dosi
037798143 INUVER 100 microgrammi/6 microgrammi polvere per inalazione – 2 inalatori in ABS/PP da 180 dosi ciascuno
037798156 INUVER 100 microgrammi/6 microgrammi polvere per inalazione – 3 inalatori in ABS/PP da 180 dosi ciascuno

9. DATA DELLA PRIMA AUTORIZZAZIONE/RINNOVO DELL'AUTORIZZAZIONE

Data di prima autorizzazione: Giugno 2013
Data del rinnovo più recente: 07/12/2017

10. DATA DI REVISIONE DEL TESTO: 07/2019

Agenzia Italiana del Farmaco

Documento reso disponibile da AIFA il 09/05/2023
Esula dalla competenza dell'AIFA ogni eventuale disputa concernente i diritti di proprietà industriale e la tutela brevettuale dei dati relativi all'AIC dei medicinali e, pertanto, l'Agenzia non può essere ritenuta responsabile in alcun modo di eventuali violazioni da parte del titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio (o titolare AIC).

RIASSUNTO DELLE CARATTERISTICHE DEL PRODOTTO

17. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE

INUVER 200 microgrammi/6 microgrammi per inalazione polvere per inalazione.

18. COMPOSIZIONE QUALITATIVA E QUANTITATIVA

Ogni dose erogata di 10 mg di polvere per inalazione contiene:
200 microgrammi di beclometasone dipropionato anidro e 6 microgrammi di formoterolo fumarato diidrato.
Questo equivale ad una dose inalata (la dose rilasciata dalla valvola) di 158,8 microgrammi di beclometasone dipropionato anidro e 4,9 microgrammi di formoterolo fumarato diidrato.

Eccipiente(i) con effetti noti:
Ogni inalazione contiene 9,8 mg di lattosio monoidrato.

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

19. FORMA FARMACEUTICA

Polvere per inalazione.

L'inalatore multidose contiene una polvere bianca o quasi bianca.

20. INFORMAZIONI CLINICHE

4.1 Indicazioni terapeutiche

INUVER è indicato nel trattamento regolare dell'asma quando l'uso di un prodotto di associazione (corticosteroidi per via inalatoria e beta$_2$-agonisti a lunga durata d'azione) è appropriato:
- in pazienti non adeguatamente controllati con corticosteroidi per via inalatoria e beta$_2$-agonisti per via inalatoria a breve durata d'azione usati "al bisogno" oppure
- in pazienti che sono già adeguatamente controllati sia con corticosteroidi per via inalatoria che con beta$_2$-agonisti a lunga durata d'azione.

INUVER è indicato in pazienti adulti.

Nota: non sono disponibili dati clinici significativi sull'uso di INUVER per il trattamento degli attacchi acuti di asma.

4.2 Posologia e modo di somministrazione

Posologia

INUVER non deve essere usato come terapia iniziale dell'asma. Il dosaggio di INUVER è su base individuale e deve essere adattato in relazione alla gravità della patologia. Ciò deve essere preso in considerazione non solo quando si inizia il trattamento con l'associazione, ma anche quando il dosaggio viene modificato. Se un paziente dovesse aver bisogno di una combinazione di dosi diverse da quelle disponibili con l'associazione fissa, si devono prescrivere le dosi appropriate di beta$_2$-agonisti e/o corticosteroidi in inalatori separati.

Essendo INUVER caratterizzato da una distribuzione di particelle extrafini, è necessario un adattamento del dosaggio quando un paziente passa da una formulazione con una distribuzione di particelle non extrafini a INUVER polvere per inalazione. Quando i pazienti effettuano il cambiamento dai trattamenti precedenti, si deve considerare che la dose totale giornaliera raccomandata di beclometasone dipropionato

Documento reso disponibile da AIFA il 09/05/2023
Esula dalla competenza dell'AIFA ogni eventuale disputa concernente i diritti di proprietà industriale e la tutela brevettuale dei dati relativi all'AIC dei medicinali e, pertanto, l'Agenzia non può essere ritenuta responsabile in alcun modo di eventuali violazioni da parte del titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio (o titolare AIC).
Agenzia Italiana del Farmaco

per INUVER polvere per inalazione e' inferiore rispetto agli attuali prodotti con particelle non extrafini che contengono beclometasone dipropionato e deve essere quindi adattata al bisogno del singolo paziente.

Dosaggio raccomandato per adulti a partire dai 18 anni di età
Due inalazioni due volte al giorno.
La dose giornaliera massima è di 4 inalazioni al giorno.

I pazienti devono essere controllati regolarmente dal medico, in modo da garantire che il dosaggio di INUVER rimanga ottimale e che sia modificato solo su consiglio del medico. Il dosaggio deve essere aggiustato alla dose più bassa capace di mantenere un efficace controllo dei sintomi. Una volta ottenuto il controllo dei sintomi con il dosaggio più basso raccomandato, come fase successiva si può provare la somministrazione del solo corticosteroide inalatorio.
Un dosaggio inferiore di beclometasone dipropionato nello stesso inalatore Nexthaler è disponibile in caso di riduzione graduale della terapia regolare ("step-down") (INUVER 100/6 microgrammi).
I pazienti devono essere avvisati di assumere INUVER tutti i giorni, anche quando sono asintomatici.

Gruppi speciali di pazienti
Non occorre modificare il dosaggio nei pazienti anziani.
Non ci sono dati disponibili sull'uso di INUVER in pazienti con funzionalità epatica o renale compromessa (vedere paragrafo 5.2).

Popolazione pediatrica
INUVER 200/6 microgrammi non deve essere utilizzato nei bambini e negli adolescenti di età inferiore a 18 anni.

Modo di somministrazione
INUVER è per uso inalatorio.
Nexthaler è un inalatore che si attiva col respiro. E' stato dimostrato che pazienti con asma moderata e grave sono in grado di produrre un flusso inspiratorio sufficiente ad attivare il rilascio della dose da Nexthaler (vedere paragrafo 5.1). L'erogazione di INUVER con Nexthaler è indipendente dal flusso inspiratorio, nell'intervallo di valori che questa popolazione di pazienti è in grado di raggiungere attraverso l'inalatore.

L'uso corretto dell'inalatore Nexthaler è essenziale per il successo del trattamento. Si deve avvertire il paziente di leggere attentamente il Foglio Illustrativo e seguire le istruzioni per l'uso ivi descritte. Per le istruzioni d'uso, vedere sotto.

Il numero di dosi visibile nella finestra indicatrice posta nella parte inferiore del corpo esterno dell'inalatore non diminuisce al richiudersi del cappuccio se il paziente non ha inalato attraverso l'inalatore.
Il paziente deve essere istruito ad aprire il cappuccio dell'inalatore solo quando necessario. Nel caso in cui il paziente abbia aperto l'inalatore ma non abbia inalato ed il cappuccio venga poi richiuso, la dose viene riconvogliata nel serbatoio della polvere all'interno dell'inalatore; la dose successiva può tranquillamente essere inalata.

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

Documento reso disponibile da AIFA il 09/05/2023
Esula dalla competenza dell'AIFA ogni eventuale disputa concernente i diritti di proprietà industriale e la tutela brevettuale dei dati relativi all'AIC dei medicinali e, pertanto, l'Agenzia non può essere ritenuta responsabile in alcun modo di eventuali violazioni da parte del titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio (o titolare AIC).
Agenzia Italiana del Farmaco

ISTRUZIONI PER L'USO DELL'INALATORE NEXTHALER

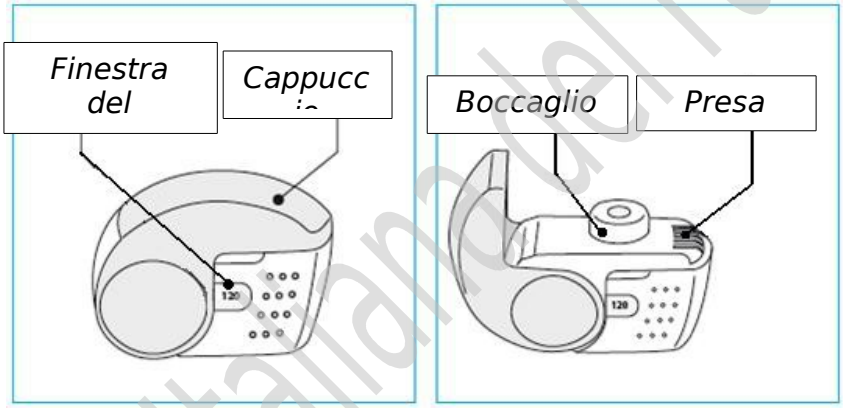
Contenuto della Confezione

Per le informazioni sul contenuto della confezione vedere il paragrafo 6.5.
Se il contenuto della confezione non corrisponde a quanto sopra dichiarato restituisca l'inalatore alla persona che glielo ha fornito (ad es. il farmacista o il medico) e se ne procuri uno nuovo.

Avvertenze e Precauzioni Generali

- **Non** rimuova l'inalatore dalla sua busta se non intende usarlo immediatamente.
- Usi l'inalatore esclusivamente nel modo indicato.
- Tenga chiuso il cappuccio dell'inalatore fino al momento dell'assunzione della sua dose.
- Quando non utilizza l'inalatore, lo conservi in un luogo pulito e asciutto.
- **Non** tenti di smontare l'inalatore Nexthaler per nessun motivo.

Caratteristiche principali dell'inalatore Nexthaler

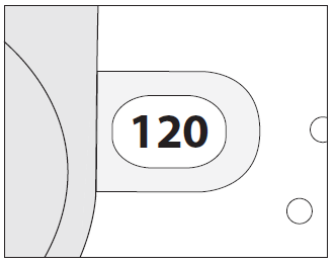


L'assunzione di una dose dall'inalatore Nexthaler richiede solo tre semplici passaggi: Apertura, Inalazione, Chiusura

Prima di usare un nuovo inalatore Nexthaler

7. **Apra la busta ed estragga l'inalatore.**
   - **Non** usi l'inalatore se la busta non è sigillata o è danneggiata – lo riporti al fornitore e se ne procuri uno nuovo.
   - Usi l'etichetta adesiva presente sulla confezione per scrivere la data di prima apertura della busta
8. **Controlli l'inalatore.**
   - Se l'inalatore appare rotto o danneggiato, lo riporti al fornitore e se ne procuri uno nuovo.
9. **Controlli la finestra del contadosi. Se l'inalatore è nuovo, nella finestra del contadosi appare il numero "120".**
   - **Non** usi un inalatore nuovo se il numero indicato è inferiore a "120" – lo riporti al fornitore e se ne procuri uno nuovo.

Documento reso disponibile da AIFA il 09/05/2023
Esula dalla competenza dell'AIFA ogni eventuale disputa concernente i diritti di proprietà industriale e la tutela brevettuale dei dati relativi all'AIC dei medicinali e, pertanto, l'Agenzia non può essere ritenuta responsabile in alcun modo di eventuali violazioni da parte del titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio (o titolare AIC).
Agenzia Italiana del Farmaco

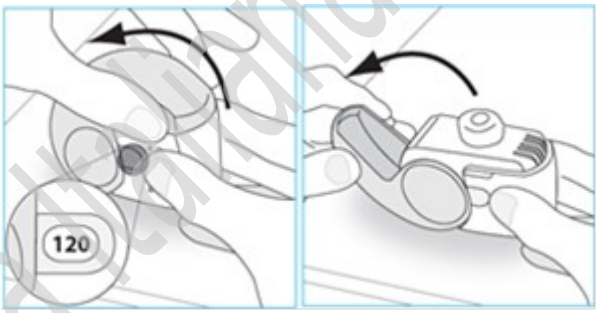


Come usare l'inalatore Nexthaler

5. Se non é sicuro di ricevere la dose in modo corretto, contatti il farmacsita o il medico.
6. Se non è sicuro che il numero indicato dal contadosi sia sceso di una unità dopo l'inalazione, aspetti fino alla dose successiva programmata e la assuma normalmente. Non prenda una dose doppia.

Apertura

9. **Tenga l'inalatore ben saldo in posizione verticale.**
10. **Controlli il numero di dosi rimaste: qualsiasi numero compreso tra "1" e "120" indica che vi sono ancora delle dosi.**
    - Se la finestra del contadosi indica "0", significa che non vi sono più dosi rimaste – l'inalatore deve essere smaltito ed è necessario procurarsene uno nuovo.
11. **Apra completamente il cappuccio.**



12. **Prima dell'inalazione, espiri il più possibile.**
    - **Non** espiri attraverso l'inalatore.

Inalazione

Quando possibile, resti in piedi o si sieda in posizione verticale durante l´inalazione.

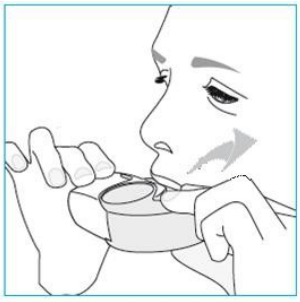
11. **Sollevi l'inalatore, lo porti all'altezza della bocca e richiuda le labbra intorno al boccaglio.**

- **Non** copra la presa d'aria mentre tiene l'inalatore.
- **Non** inali attraverso la presa d'aria.

12. **Inspiri rapidamente e profondamente attraverso la bocca.**

- Può percepire un certo sapore in bocca mentre assume la dose.
- Può sentire o avvertire un "click" mentre assume la dose.
- **Non** inali attraverso il naso.
- **Non** sposti le labbra dall'inalatore durante l'inalazione.

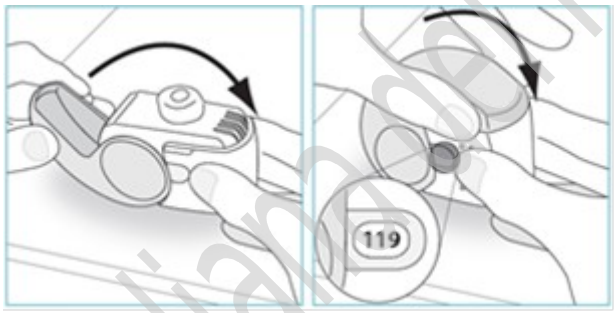
Documento reso disponibile da AIFA il 09/05/2023
Esula dalla competenza dell'AIFA ogni eventuale disputa concernente i diritti di proprietà industriale e la tutela brevettuale dei dati relativi all'AIC dei medicinali e, pertanto, l'Agenzia non può essere ritenuta responsabile in alcun modo di eventuali violazioni da parte del titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio (o titolare AIC).
Agenzia Italiana del Farmaco



13. **Rimuova l'inalatore dalla bocca.**
14. **Trattenga il respiro per 5 o 10 secondi o per un tempo che le è agevole.**
15. **Espiri lentamente.**
    - **Non** espiri attraverso l'inalatore.

Chiusura

7. **Riposizioni l'inalatore in verticale e richiuda completamente il cappuccio.**
8. **Controlli che il contadosi abbia scalato di un numero.**



9. **Se ha bisogno di assumere un'altra dose, ripeta le operazioni dal punto E.1 al punto E.3.**

Pulizia

- Normalmente non è necessario pulire l'inalatore.
- Se necessario, può mantenere l'inalatore pulito dopo l'utilizzo passando sull'apparecchio un panno o un fazzoletto di carta asciutto.
- **Non** pulisca l'inalatore con acqua o altri liquidi. Tenga l'apparecchio sempre asciutto.

Conservazione e smaltimento

Per le informazioni sulle condizioni di conservazione e le istruzioni sullo smaltimento, vedere i paragrafi 6.4 e 6.6.

4.3 Controindicazioni

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

4.4 Avvertenze speciali e precauzioni di impiego

Si raccomanda di ridurre gradualmente la dose quando si interrompe il trattamento; il trattamento non deve quindi essere interrotto bruscamente.

Documento reso disponibile da AIFA il 09/05/2023
Esula dalla competenza dell'AIFA ogni eventuale disputa concernente i diritti di proprietà industriale e la tutela brevettuale dei dati relativi all'AIC dei medicinali e, pertanto, l'Agenzia non può essere ritenuta responsabile in alcun modo di eventuali violazioni da parte del titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio (o titolare AIC).
Agenzia Italiana del Farmaco

Il trattamento dell'asma deve essere eseguito normalmente sulla base di un programma graduale e la risposta del paziente deve essere controllata sia clinicamente sia mediante test di funzionalità respiratoria. Occorre prestare attenzione, da parte del medico, se il paziente non ritiene il trattamento efficace. L'aumento dell'uso di broncodilatatori di emergenza è indice di un peggioramento delle condizioni di base e giustifica una rivalutazione della terapia antiasmatica. Il peggioramento improvviso e progressivo del controllo dell'asma è potenzialmente pericoloso per la vita ed il paziente deve essere urgentemente sottoposto a valutazione medica. Deve essere presa in considerazione la necessità di aumentare il trattamento con corticosteroidi, per via inalatoria o per terapia orale, o iniziare un trattamento con antibiotici se si sospetta una infezione.
I pazienti non devono iniziare INUVER durante un'esacerbazione oppure se hanno un significativo peggioramento o un deterioramento acuto dell'asma. Durante il trattamento con INUVER possono manifestarsi eventi avversi gravi correlati all'asma ed esacerbazioni. Si deve chiedere ai pazienti di continuare il trattamento ma di ricorrere al consiglio del medico se i sintomi dell'asma permangono non controllati o se peggiorano dopo l'inizio con INUVER.
Come con altre terapie per inalazione, si può manifestare broncospasmo paradosso, con un immediato aumento di respiro sibilante, tosse e dispnea dopo la somministrazione. Questo deve essere trattato immediatamente per via inalatoria con un broncodilatatore ad effetto rapido. INUVER deve essere sospeso immediatamente ed il paziente valutato e sottoposto ad una terapia alternativa, se necessario.

INUVER non deve essere usato come terapia iniziale dell'asma.

Si deve consigliare ai pazienti di tenere sempre a portata di mano il loro broncodilatatore a breve durata d'azione per il trattamento degli attacchi acuti di asma.

Si deve ricordare ai pazienti di assumere INUVER giornalmente come prescritto, anche quando sono asintomatici.
Quando i sintomi dell'asma sono sotto controllo, si può prendere in considerazione l'opportunità di ridurre gradualmente la dose di INUVER. È importante controllare regolarmente i pazienti se il trattamento viene ridotto. Si deve usare la più bassa dose efficace di INUVER (vedere paragrafo 4.2).

Si possono presentare effetti sistemici con i corticosteroidi inalatori, in particolare quando prescritti ad alte dosi per periodi prolungati. Tali effetti si verificano con meno probabilità rispetto al trattamento con i corticosteroidi orali. I possibili effetti sistemici includono: sindrome di Cushing, aspetto cushingoide, soppressione surrenale, ritardo della crescita nei bambini e negli adolescenti, riduzione della densità minerale ossea, cataratta, glaucoma e, più raramente, una serie di effetti psicologici o comportamentali che comprendono iperattività psicomotoria, disturbi del sonno, ansia, depressione o aggressività (in particolare nei bambini). Pertanto è importante che la dose di corticosteroide inalatorio sia aggiustata alla dose minima con la quale si mantiene un efficace controllo dell'asma.

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

Pazienti che sono stati trasferiti da una terapia con corticosteroidi orali ad una con corticosteroidi inalatori possono rimanere a rischio di un peggioramento della riserva surrenale per un considerevole periodo di tempo. Possono essere a rischio anche pazienti che hanno avuto bisogno in passato di alti dosaggi di corticosteroidi in casi di emergenza o che sono stati trattati per un periodo prolungato con alte dosi di corticosteroidi per via inalatoria. Occorre sempre considerare la possibilità di una compromessa funzionalità residua in situazioni di emergenza o elettive che producono stress e si deve prendere in considerazione l'adozione di un appropriato trattamento con corticosteroidi. L'entità della

Documento reso disponibile da AIFA il 09/05/2023
Esula dalla competenza dell'AIFA ogni eventuale disputa concernente i diritti di proprietà industriale e la tutela brevettuale dei dati relativi all'AIC dei medicinali e, pertanto, l'Agenzia non può essere ritenuta responsabile in alcun modo di eventuali violazioni da parte del titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio (o titolare AIC).
Agenzia Italiana del Farmaco

compromissione surrenale può richiedere il consiglio di uno specialista prima di adottare procedure specifiche.

INUVER deve essere somministrato con cautela in pazienti con tubercolosi polmonare attiva o quiescente e con infezioni fungine e virali delle vie respiratorie.

INUVER deve essere usato con cautela (che può includere il monitoraggio) in pazienti con aritmia cardiaca, specialmente nei casi di blocco atrioventricolare di terzo grado e tachiaritmia, stenosi aortica subvalvolare idiopatica, miocardiopatia ostruttiva ipertrofica, ischemia cardiaca, grave insufficienza cardiaca, grave ipertensione arteriosa e aneurisma.

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

È richiesta cautela anche quando INUVER è utilizzato da pazienti con tireotossicosi, diabete mellito, feocromocitoma ed ipokaliemia non trattata.

La terapia con medicinali β_2-agonisti può provocare una ipokaliemia potenzialmente grave. Particolare cautela deve essere posta in pazienti affetti da asma grave poiché questo effetto può essere potenziato dalla ipossia. La ipokaliemia può anche essere potenziata da trattamenti concomitanti con altri medicinali che possono indurre ipokaliemia, come i derivati xantinici, gli steroidi ed i diuretici (vedere paragrafo 4.5). Si raccomanda di usare cautela anche nell'asma instabile, quando possono essere usati alcuni broncodilatatori "di salvataggio". Si raccomanda, in questi casi, di monitorare i livelli sierici di potassio.

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

Se si deve effettuare una anestesia con anestetici alogenati, occorre assicurarsi che INUVER non venga somministrato da almeno 12 ore prima dell'inizio dell'anestesia, dal momento che sussiste il rischio di aritmie cardiache.

I pazienti devono essere informati di risciacquare la bocca o fare gargarismi con acqua o lavarsi i denti dopo aver inalato la dose prescritta per, minimizzare il rischio di infezioni fungine orofaringee e di disfonia.

Il medicinale contiene lattosio. Il lattosio contiene piccole quantità di proteine del latte, che possono causare reazioni allergiche. I pazienti affetti da rari problemi di intolleranza al galattosio, da deficit totale di lattasi, o da malassorbimento di glucosio-galattosio, non devono assumere questo medicinale.

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

4.5 Interazioni con altri medicinali ed altre forme di interazione

Interazioni farmacocinetiche

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

Documento reso disponibile da AIFA il 09/05/2023
Esula dalla competenza dell'AIFA ogni eventuale disputa concernente i diritti di proprietà industriale e la tutela brevettuale dei dati relativi all'AIC dei medicinali e, pertanto, l'Agenzia non può essere ritenuta responsabile in alcun modo di eventuali violazioni da parte del titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio (o titolare AIC).
Agenzia Italiana del Farmaco

Interazioni farmacodinamiche
L'utilizzo dei bloccanti beta-adrenergici possono indebolire o inibire l'effetto del formoterolo. Pertanto INUVER non deve essere somministrato in concomitanza con bloccanti beta-adrenergici (inclusi i colliri), a meno che non vi siano ragioni impellenti.
L'uso di altri farmaci beta-adrenergici può dar luogo ad effetti potenzialmente additivi, pertanto si richiede cautela nella prescrizione di teofillina o di altri farmaci beta-adrenergici contemporaneamente al formoterolo.
Il trattamento concomitante con chinidina, disopiramide, procainamide, fenotiazine, alcuni antistaminici (ad es. terfenadina), inibitori delle monoammino-ossidasi e antidepressivi triciclici può causare un prolungamento dell'intervallo QTc e aumentare il rischio di aritmie ventricolari.

Inoltre, L-dopa, L-tiroxina, ossitocina ed alcool possono alterare la tolleranza cardiaca nei confronti dei beta-2 simpaticomimetici.
Il trattamento concomitante con inibitori delle monoammino-ossidasi, inclusi agenti con proprietà simili come furazolidone e procarbazina, può precipitare reazioni ipertensive.
Esiste un elevato rischio di aritmie in pazienti sottoposti simultaneamente ad anestesia con idrocarburi alogenati.
Il trattamento concomitante con derivati xantinici, steroidi o diuretici può potenziare un possibile effetto di ipokaliemia dei beta$_2$-agonisti (vedere paragrafo 4.4). In pazienti trattati con glucosidi digitalici, una ipokaliemia può incrementare la predisposizione alle aritmie.

4.6 Fertilità, gravidanza e allattamento

Fertilità
Non sono disponibili dati sugli esseri umani. In studi effettuati nei ratti, la presenza di beclometasone dipropionato ad alte dosi nel trattamento combinato è stata associata a ridotta fertilità femminile ed embriotossicità (vedere paragrafo 5.3).

Gravidanza
Non vi sono dati clinici rilevanti sull'uso di INUVER in donne in gravidanza. Studi nell'animale con l'associazione di beclometasone dipropionato e formoterolo hanno evidenziato segni di tossicità sulla riproduzione e sul feto dopo elevata esposizione sistemica (vedere paragrafo 5.3). E' noto che elevate dosi di corticosteroidi somministrati negli animali gravidi causano anomalie nello sviluppo fetale, inclusa palatoschisi e ritardo della crescita intrauterina. A causa dell'effetto tocolitico degli agenti beta2-simpaticomimetici occorre esercitare particolare cautela durante il travaglio. L'uso di formoterolo non è raccomandato durante la gravidanza, ed in particolare alla fine della gravidanza o durante il travaglio, a meno che non esista nessun'altra (e più sicura) alternativa disponibile.
INUVER deve essere usato durante la gravidanza solamente se i benefici attesi superino i potenziali rischi.

Allattamento
Non ci sono dati clinici rilevanti sull'uso di INUVER durante l'allattamento nella specie umana.
Nonostante non ci siano disponibili dati provenienti da studi sugli animali, è ragionevole ritenere che il beclometasone dipropionato sia escreto nel latte materno, come altri corticosteroidi.
Mentre non è noto se il formoterolo passi nel latte materno umano, é stato rilevato nel latte di animali.
La somministrazione di INUVER alle donne durante l'allattamento al seno deve essere presa in considerazione se i benefici attesi superano i potenziali rischi. Deve essere presa la decisione se interrompere l'allattamento al seno o interrompere la terapia/astenersi dalla terapia con INUVER, tenendo in considerazione il beneficio dell'allattamento per il bambino e il beneficio della terapia per la donna.

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

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

Documento reso disponibile da AIFA il 09/05/2023
Esula dalla competenza dell'AIFA ogni eventuale disputa concernente i diritti di proprietà industriale e la tutela brevettuale dei dati relativi all'AIC dei medicinali e, pertanto, l'Agenzia non può essere ritenuta responsabile in alcun modo di eventuali violazioni da parte del titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio (o titolare AIC).
Agenzia Italiana del Farmaco

4.8 Effetti indesiderati

La reazione avversa più comune è il tremore. In uno studio clinico con INUVER 100/6 microgrammi della durata di 12 settimane, il tremore è stato osservato solo con il regime di dosaggio più elevato (400/24 microgrammi al giorno), si è manifestato più frequentemente all'inizio del trattamento e con intensità lieve. Nessun paziente ha dovuto sospendere lo studio a causa del tremore.

Esperienza negli studi clinici con pazienti asmatici

La sicurezza di INUVER 100/6 microgrammi è stata valutata in studi clinici con il principio attivo in confronto a placebo nei quali 719 pazienti di età uguale e superiore a 12 anni affetti da asma di varia gravità sono stati esposti al farmaco. L'incidenza delle reazioni avverse riportata nella tabella sottostante si riferisce a pazienti asmatici di età uguale e superiore a 12 anni, ed è basata sui dati relativi alla sicurezza provenienti da due studi clinici pivotal in cui INUVER 100/6 microgrammi è stato somministrato alle dosi raccomandate in questo RCP per un periodo compreso tra 8 e 12 settimane. Negli studi clinici con INUVER 100/6 microgrammi non sono stati osservati disturbi psichiatrici, ma questi sono stati comunque riportati nella tabella come un potenziale effetto di classe dei corticosteroidi per via inalatoria.

Di seguito sono riportati gli effetti indesiderati che sono stati correlati a beclometasone dipropionato e formoterolo in associazione fissa (INUVER), elencati secondo classificazione per sistemi e organi. Le frequenze sono state definite come segue: molto comune (≥ 1/10), comune (≥ 1/100 e <1/10), non comune (≥ 1/1.000 e <1/100), raro (≥ 1/10.000 e < 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	Nasofaringite	Non comune
	Candidiasi orale	Non comune
Disturbi del metabolismo e della nutrizione	Ipertrigliceridemia	Non comune
Disturbi psichiatrici	Iperattività psicomotoria, disturbi del sonno, ansia, depressione, aggressività, alterazioni comportamentali (prevalentemente nei bambini)	Non nota
Patologie dell'occhio	Visione offuscata (vedere anche il paragrafo 4.4)	Non nota
Patologie del sistema nervoso	Tremore	Comune
	Cefalea	Non comune
Patologie cardiache	Tachicardia	Non comune
	Bradicardia sinusale	Non comune
	Angina pectoris	Non comune
	Ischemia miocardica	Non comune
Patologie respiratorie, toraciche e mediastiniche	Irritazione alla gola, esacerbazione dell'asma	Non comune
	Dispnea	Non comune
	Dolore orofaringeo	Non comune

Documento reso disponibile da AIFA il 09/05/2023
Esula dalla competenza dell'AIFA ogni eventuale disputa concernente i diritti di proprietà industriale e la tutela brevettuale dei dati relativi all'AIC dei medicinali e, pertanto, l'Agenzia non può essere ritenuta responsabile in alcun modo di eventuali violazioni da parte del titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio (o titolare AIC).
Agenzia Italiana del Farmaco

	Disfonia	Non comune
	Tosse	Non comune
Patologie gastrointestinali	Nausea	Non comune
Patologie sistemiche e condizioni relative alla sede di somministrazione	Affaticamento	Non comune
	Irritabilità	Non comune
Esami diagnostici	Intervallo QT dell'elettrocardiogramma prolungato	Non comune
	Cortisolo libero urinario ridotto	Non comune
	Cortisolo ematico diminuito	Non comune
	Potassio ematico aumentato	Non comune
	Aumento dei livelli di glucosio sierico	Non comune
	Scarsa progressione dell'onda R all'elettrocardiogramma	Non comune

Tra le reazioni avverse osservate, quelle tipicamente associate con formoterolo sono: tremore, cefalea, tachicardia, bradicardia sinusale, angina pectoris, ischemia miocardica, prolungamento dell'intervallo QT.

Tra le reazioni avverse osservate, quelle tipicamente associate al beclometasone dipropionato sono: nasofaringite, candidiasi orale, disfonia, irritazione alla gola, irritabilità, cortisolo libero urinario ridotto, cortisolo ematico diminuito, glucosio ematico aumentato.

Ulteriori reazioni avverse, non osservate nell'esperienza clinica con INUVER 100/6 microgrammi ma tipicamente associate con la somministrazione per via inalatoria di beclometasone dipropionato includono altre infezioni fungine orali. Alterazioni del gusto sono state segnalate occasionalmente durante terapia inalatoria corticosteroidea.

Riguardo le misure da prendere per minimizzare l'insorgenza di infezioni fungine orali, candidiasi orale e disfonia, vedere il paragrafo 4.4.

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

Ulteriori reazioni avverse, non osservate nell'esperienza clinica con INUVER a dosi terapeutiche ma tipicamente associate con la somministrazione di beta$_2$-agonisti come il formoterolo, sono palpitazioni, fibrillazione atriale, extrasistole ventricolari, tachiaritmia, ipokaliemia potenzialmente grave e aumento/diminuzione della pressione sanguigna. Durante la terapia inalatoria con formoterolo sono state segnalate occasionalmente insonnia, capogiro, irrequietezza ed ansia. Il formoterolo può inoltre causare crampi muscolari, mialgia.
Sono state osservate anche reazioni di ipersensibilità che includono eruzione cutanea, orticaria, prurito, eritema ed edema a carico di occhi, viso, labbra e gola (angioedema).

Documento reso disponibile da AIFA il 09/05/2023
Esula dalla competenza dell'AIFA ogni eventuale disputa concernente i diritti di proprietà industriale e la tutela brevettuale dei dati relativi all'AIC dei medicinali e, pertanto, l'Agenzia non può essere ritenuta responsabile in alcun modo di eventuali violazioni da parte del titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio (o titolare AIC).
Agenzia Italiana del Farmaco

Come per altre terapie inalatorie, si può manifestare broncospasmo paradosso, con un immediato aumento di respiro sibilante, tosse e dispnea dopo l'inalazione (vedere anche paragrafo 4.4).

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

La dose più elevata raccomandata di INUVER per una singola somministrazione è di 2 inalazioni. In pazienti asmatici sono state studiate quattro inalazioni cumulative di INUVER (per un totale di 800 microgrammi di beclometasone dipropionato e di 24 microgrammi di formoterolo in un'unica somministrazione). Il trattamento cumulativo non ha causato anomalie o effetti clinicamente rilevanti dei parametri vitali, né sono state osservate reazioni avverse reazioni avverse gravi o non gravi (vedere anche paragrafo 4.8).
Per quanto riguarda la formulazione in soluzione pressurizzata per inalazione, in pazienti asmatici sono state studiate dosi per inalazione fino a dodici erogazioni cumulative di 100/6 microgrammi (per un totale di 1200 microgrammi di beclometasone dipropionato e di 72 microgrammi di formoterolo). Questi trattamenti cumulativi non hanno provocato anomalie dei parametri vitali, né reazioni avverse gravi o non gravi.

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

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

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

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

21. PROPRIETA' FARMACOLOGICHE

5.1 Proprietà farmacodinamiche

Categoria farmacoterapeutica: Farmaci per le patologie ostruttive delle vie respiratorie; Adrenergici in associazione con corticosteroidi o altri farmaci, esclusi gli anticolinergici.
Codice ATC: R03AK08.

Meccanismo d'azione ed effetti farmacodinamici
INUVER contiene beclometasone dipropionato e formoterolo in una formulazione in polvere secca, che consente un aerosol extrafine con un diametro aerodinamico mediano di massa (MMAD) pari in media a

Documento reso disponibile da AIFA il 09/05/2023
Esula dalla competenza dell'AIFA ogni eventuale disputa concernente i diritti di proprietà industriale e la tutela brevettuale dei dati relativi all'AIC dei medicinali e, pertanto, l'Agenzia non può essere ritenuta responsabile in alcun modo di eventuali violazioni da parte del titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio (o titolare AIC).
Agenzia Italiana del Farmaco

1,4-1,7 micron e co-deposizione dei due componenti. Le particelle in aerosol di INUVER sono in media molto più piccole delle particelle erogate nelle formulazioni non extrafini.

Uno studio di deposizione del farmaco radiomarcato effettuato in pazienti asmatici adulti con INUVER 100/6 microgrammi ha dimostrato che un'elevata porzione del farmaco (stimata al 42% della dose nominale) si deposita nei polmoni, con una deposizione omogenea attraverso le vie respiratorie. Queste caratteristiche di erogazione supportano l'uso di una bassa dose di corticosteroidi con effetti farmacodinamici locali potenziati, che si sono rivelati equivalenti alla corrispondente soluzione pressurizzata per inalazione.

I due principi attivi di INUVER hanno diverse modalità d'azione. Come per altre associazioni di corticosteroidi inalatori e beta$_2$-agonisti, si osservano effetti additivi relativamente alla riduzione delle esacerbazioni asmatiche.

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

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

Esperienza clinica
L'efficacia dei due componenti di INUVER polvere per inalazione è stata confrontata per il dosaggio inferiore (100 microgrammi/6 microgrammi) in tre diversi studi di confronto con la formulazione di 100 microgrammi/6 microgrammi soluzione pressurizzata per inalazione nel trattamento di pazienti con asma persistente di grado da moderato a grave. A livello generale, nella pratica clinica è attesa un'efficacia equivalente dei due farmaci inalatori sia alla dose di 1 che di 2 inalazioni due volte al giorno.

In uno studio l'obiettivo primario era rappresentato dalla valutazione dell'efficacia del componente corticosteroide inalato misurata dalla broncodilatazione (FEV_1 pre-dose). Un miglioramento clinicamente significativo nel FEV_1 pre-dose rispetto ai valori basali è stato osservato in 696 pazienti con asma sintomatica da moderata a grave alla fine di un periodo di trattamento di 3 mesi, alla dose di 1 inalazione due volte al giorno e 2 inalazioni due volte al giorno con entrambe le formulazioni. E' stato osservato un aumento medio di almeno 250 mL. Non è stata osservata una differenza clinicamente rilevante nel FEV_1 pre-dose tra INUVER polvere per inalazione e la soluzione pressurizzata per inalazione ad entrambi i dosaggi. Una significativa relazione dose-risposta è stata osservata per il picco di flusso espiratorio (PEF) del mattino. Non è stata raggiunta la significatività statistica relativamente alla relazione dose-risposta per il FEV_1 pre-dose. Le misurazioni relative al controllo dell'asma, come i punteggi relativi ai sintomi asmatici registrati al mattino e alla sera e la percentuale di giorni senza sintomi, hanno fatto registrare un significativo miglioramento rispetto al basale durante e fino alla fine del periodo di trattamento, in particolare per le due dosi più alte di entrambe le formulazioni.

Nel secondo studio l'obiettivo primario era rappresentato dalla valutazione dell'efficacia del componente beta$_2$-agonista a lunga durata d'azione di INUVER. In questo studio la broncodilatazione è stata misurata all'inizio e fino a 12 ore dopo somministrazione di dosi singole attraverso valutazioni spirometriche di serie del FEV_1 (AUC per FEV_1 relativa almeno all'80% della durata d'azione del formoterolo). Un'inalazione e quattro inalazioni di entrambe le formulazioni di INUVER hanno migliorato significativamente FEV_1 AUC_{0-12} rispetto al placebo. Entrambe le dosi di INUVER polvere per inalazione sono apparse non-inferiori alla corrispondente dose della soluzione pressurizzata per inalazione. E' stata riscontrata una relazione dose-risposta statisticamente significativa tra la dose bassa e la dose elevata con entrambe le formulazioni.

Documento reso disponibile da AIFA il 09/05/2023
Esula dalla competenza dell'AIFA ogni eventuale disputa concernente i diritti di proprietà industriale e la tutela brevettuale dei dati relativi all'AIC dei medicinali e, pertanto, l'Agenzia non può essere ritenuta responsabile in alcun modo di eventuali violazioni da parte del titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio (o titolare AIC).

Nel terzo studio, dopo una fase di trattamento preliminare di 4 settimane con l'associazione fissa beclometasone dipropionato/formoterolo soluzione pressurizzata per inalazione alla dose di 1 inalazione due volte al giorno, 755 pazienti con asma stabilizzato sono stati randomizzati per ricevere un trattamento della durata di 8 settimane con il medesimo inalatore già in uso, con INUVER polvere per inalazione o con beclometasone dipropionato 100 microgrammi polvere per inalazione, somministrati tutti alla dose di 1 inalazione due volte al giorno. L'obiettivo primario era rappresentato dalla variazione rispetto al basale e per la durata dell'intero periodo di trattamento del flusso espiratorio medio del mattino (PEF). Dopo 8 settimane di trattamento non è stata riscontrata alcuna differenza nell'endpoint primario tra i due inalatori in associazione, che si sono rivelati significativamente migliori del beclometasone dipropionato in monoterapia. Nessuna differenza è stata rilevata tra i due inalatori in associazione in termini di misurazione dei sintomi, come il punteggio relativo al questionario sul controllo dell'asma ed il numero di giorni senza medicinali di soccorso.

E' stato infine effettuato uno studio in aperto verso placebo per verificare che il flusso inspiratorio che può essere generato attraverso l'inalatore Nexthaler non è influenzato dall'età, dalle patologie e dalla gravitá della patologia del paziente, e pertanto l'attivazione e l'erogazione del farmaco attraverso l'apparecchio possono essere alla portata di tutti i pazienti. L'endpoint primario era rappresentato dalla percentuale di pazienti in ogni gruppo di età e di patologia in grado di attivare l'inalatore. Ottantanove pazienti, di età compresa tra 5 e 84 anni, inclusi pazienti con asma moderato e grave (rispettivamente $FEV_1 > 60\%$ e $\leq 60\%$ del predetto), e pazienti con BPCO moderata e grave (rispettivamente $FEV_1 \geq 50\%$ e $< 50\%$ del predetto) hanno preso parte allo studio. Tutti i pazienti, indipendentemente dall'età, dalla patologia e dalla gravità della malattia, sono stati in grado di generare un flusso inspiratorio sufficiente per attivare l'inalatore Nexthaler.

In uno studio in doppio cieco, randomizzato, incrociato a 5 vie, controllato verso placebo condotto in 60 pazienti adulti con asma parzialmente stabilizzato o non stabilizzato trattati con due diverse dosi singole (1 o 4 inalazioni) di INUVER 100 microgrammi/6 microgrammi e INUVER 200 microgrammi/6 microgrammi oppure placebo, è stato studiato l'effetto broncodilatatore (FEV_1 $AUC_{0\text{-}12h}$ normalizzate per il tempo). La differenza media corretta (95% IC) per INUVER 200 microgrammi/ 6 microgrammi rispetto a INUVER 100 microgrammi/6 microgrammi è stata pari a 0,029 (-0,018; 0,076) L per il livello di dosaggio di formoterolo più basso (1 inalazione – 6 µg) e 0,027 (-0,020; 0,073) L per il livello di dosaggio di formoterolo maggiore (4 inalazioni – 24 µg). I risultati hanno mostrato che i limiti inferiori dei due intervalli di confidenza (IC) al 95% su due code per la differenza media corretta tra i trattamenti superavano ampiamente il limite di non inferiorità pre-specificato (-0,12 L), dimostrando così la non inferiorità al margine predefinito (0,12 L) di INUVER 200 microgrammi/6 microgrammi rispetto al dosaggio inferiore in termini di FEV_1 $AUC_{0\text{-}12h}$ normalizzate per il tempo con entrambi i dosaggi di formoterolo (6 e 24 microgrammi).

5.2 Proprietà farmacocinetiche

Beclometasone dipropionato

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

Assorbimento, distribuzione e biotrasformazione

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

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

Documento reso disponibile da AIFA il 09/05/2023

Esula dalla competenza dell'AIFA ogni eventuale disputa concernente i diritti di proprietà industriale e la tutela brevettuale dei dati relativi all'AIC dei medicinali e, pertanto, l'Agenzia non può essere ritenuta responsabile in alcun modo di eventuali violazioni da parte del titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio (o titolare AIC).

Agenzia Italiana del Farmaco

La biodisponibilità assoluta dopo inalazione da un inalatore dosato pressurizzato è circa il 2% e il 62% della dose nominale rispettivamente per il beclometasone dipropionato non modificato e per il beclometasone-17-monopropionato.
In seguito a somministrazione endovenosa, la distribuzione di beclometasone dipropionato e del suo metabolita attivo è caratterizzata da un'alta clearance plasmatica (rispettivamente 150 e 120 l/ora), con un piccolo volume di distribuzione allo stato stazionario per il beclometasone dipropionato (20 l) ed una più estesa distribuzione tissutale per il suo metabolita attivo (424 l). Il beclometasone dipropionato viene metabolizzato principalmente (82%) nel suo metabolita attivo, il beclometasone-17-monopropionato.
Il legame alle proteine plasmatiche è moderatamente elevato (87%).

Eliminazione
L'escrezione fecale è la principale via di eliminazione del beclometasone dipropionato, essenzialmente come metaboliti polari. L'escrezione renale del beclometasone dipropionato e dei suoi metaboliti è trascurabile. L'emivita terminale di eliminazione é di 0,5 ore e di 2,7 ore rispettivamente per il beclometasone dipropionato e per il beclometasone-17-monopropionato.

Popolazioni speciali di pazienti
Non è stata studiata la farmacocinetica del beclometasone dipropionato in pazienti con **compromissione renale o epatica**; tuttavia, dal momento che il beclometasone dipropionato é sottoposto ad un rapido metabolismo da parte degli enzimi esterasi presenti nel fluido intestinale, nel siero, nei polmoni e nel fegato per dare origine ai prodotti più polari beclometasone-21-monopropionato, beclometasone-17-monopropionato e beclometasone, la farmacocinetica e il profilo di sicurezza del beclometasone dipropionato non si prevede possano essere modificati dalla presenza di compromissione epatica.
Poiché né il beclometasone dipropionato né i suoi metaboliti sono stati rintracciati nelle urine, non si prevede un aumento dell'esposizione sistemica in pazienti con funzionalità renale compromessa.

Linearità/non-linearità
E' stato condotto uno studio di farmacologica clinica per valutare la biodisponibilità polmonare e l'esposizione sistemica totale dei due componenti con due diversi dosaggi della polvere per inalazione (INUVER 100/6 microgrammi e INUVER 200/6 microgrammi). Questi parametri sono stati valutati dopo una dose singola (4 inalazioni) di ciascuna formulazione, sia in presenza che in assenza di metodologia di blocco con carbone attivo. Lo studio è stato condotto secondo un disegno in aperto, incrociato a 6 vie, con dose singola. Sono stati arruolati 30 pazienti asmatici adulti con un $FEV_1 \geq 70\%$ dei valori predetti che sono stati trattati con basse dosi giornaliere di corticosteroidi per via inalatoria (ad es. budesonide o farmaco simile a dosi ≤ 400 µg/die) oppure con un basso dosaggio delle associazioni fisse di corticosteroidi per via inalatoria/β_2-agonisti a lunga durata d'azione. La biodisponibilità polmonare e l'esposizione sistemica totale di B17MP (metabolita attivo del beclometasone dipropionato) sono risultate proporzionali alla dose per la formulazione 200/6 e la formulazione approvata 100/6 in entrambe le condizioni di studio (con e senza carbone attivo). La bioequivalenza del formoterolo in termini di biodisponibilità polmonare ed esposizione sistemica totale non è stata pienamente dimostrata in questo studio, in quanto il limite inferiore dell'intervallo di confidenza (IC) pari al 90% di C_{max} e AUC_t era al di sotto del limite inferiore di bioequivalenza pari all'80% quando i due dosaggi sono stati confrontati. Questa ridotta esposizione sistemica (che ammonta a 20-14% per C_{max} e AUC_t) non solleva preoccupazioni in termini di sicurezza, poichè non sono state osservate differenze relativamente agli effetti sistemici (inclusi i parametri relativi a glucosio, potassio e cardiovascolari), dimostrando così che INUVER 200/6 microgrammi è sicuro almeno tanto quanto INUVER 100/6 microgrammi. Per quanto riguarda la deposizione polmonare, la differenza è stata del 20% e del 22% rispettivamente per C_{max} e AUC_t. L'equivalenza dell'efficacia in termini di broncodilatazione dei due dosaggi (100/6 microgrammi e 200/6 microgrammi) è stata dimostrata in uno specifico studio di farmacodinamica (vedere paragrafo 5.1).

Formoterolo

Assorbimento e distribuzione
Dopo l'inalazione, il formoterolo viene assorbito sia dai polmoni che dal tratto gastrointestinale. La frazione di dose inalata che viene deglutita dopo somministrazione con un inalatore pre-dosato (MDI) può

Documento reso disponibile da AIFA il 09/05/2023
Esula dalla competenza dell'AIFA ogni eventuale disputa concernente i diritti di proprietà industriale e la tutela brevettuale dei dati relativi all'AIC dei medicinali e, pertanto, l'Agenzia non può essere ritenuta responsabile in alcun modo di eventuali violazioni da parte del titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio (o titolare AIC).
Agenzia Italiana del Farmaco

variare tra il 60% e il 90%. Almeno il 65% della dose deglutita é assorbita dal tratto gastrointestinale. Il picco di concentrazione plasmatica del farmaco non modificato viene raggiunto tra 0,5 e 1 ora dopo la somministrazione orale. Il legame del formoterolo alle proteine plasmatiche è del 61-64% con un 34% di legame all'albumina. Non c'è saturazione di legame nei valori di concentrazione raggiunti alle dosi terapeutiche. L'emivita di eliminazione calcolata dopo la somministrazione orale è di 2-3 ore. L'assorbimento di formoterolo in seguito ad inalazione di dosi da 12 a 96 microgrammi di formoterolo fumarato è lineare.

Biotrasformazione
Il formoterolo è ampiamente metabolizzato, principalmente mediante coniugazione diretta del gruppo idrossilico fenolico. Il coniugato con l'acido glucoronico è inattivo. La seconda via principale coinvolge la O-demetilazione seguita dalla coniugazione del gruppo 2-idrossilico fenolico. Gli isoenzimi del citocromo P450 CYP2D6, CYP2C19 e CYP2C9 sono coinvolti nella O-demetilazione del formoterolo. Il fegato è il sito primario di metabolizzazione. Il formoterolo non inibisce gli enzimi del CYP450 alle concentrazioni terapeuticamente rilevanti.

Eliminazione
L'escrezione cumulativa urinaria del formoterolo, in seguito ad una singola inalazione da un inalatore per polvere secca, aumenta in modo lineare nel range di dosi dai 12 ai 96 microgrammi. In media, l'8% e il 25% della dose viene escreta rispettivamente come formoterolo immodificato e formoterolo totale. In base alle concentrazioni plasmatiche misurate dopo l'inalazione di una singola dose di 120 µg in 12 soggetti sani, l'emivita di eliminazione terminale media è risultata di 10 ore. Gli enantiomeri (R,R) e (S,S) rappresentano rispettivamente circa il 40% e il 60% del farmaco immodificato escreto attraverso l'urina. Il rapporto relativo dei due enantiomeri rimane costante alle dosi studiate e non è stato osservato accumulo relativo di un enantiomero rispetto all'altro dopo dose ripetuta.
Dopo somministrazione orale (dai 40 agli 80 µg) in soggetti sani, una quantità dal 6% al 10% della dose è stata rinvenuta nell'urina come farmaco immodificato; fino all'8% della dose è stato recuperato sotto forma di glucuronide.
Il 67% della dose orale di formoterolo è escreto nell'urina (principalmente sotto forma di metaboliti) e il rimanente nelle feci. La clearance renale del formoterolo è pari a 150 ml/min.

Popolazioni speciali di pazienti
Compromissione epatica/renale: la farmacocinetica del formoterolo non è stata studiata in pazienti con funzionalità epatica o renale compromessa; tuttavia, poiché il formoterolo è eliminato principalmente mediante metabolismo epatico, è da attendersi un aumento dell'esposizione al farmaco nei pazienti con cirrosi epatica grave.

Esperienza clinica
L'esposizione sistemica al beclometasone dipropionato e al formoterolo in associazione è stata confrontata con quella dei singoli componenti. Non c'è stata evidenza di interazioni farmacocinetiche o farmacodinamiche (sistemiche) tra beclometasone dipropionato e formoterolo.

5.3 Dati preclinici di sicurezza

I dati non-clinici relativi ai componenti individuali di INUVER non rivelano rischi particolari per l'uomo sulla base di studi convenzionali di sicurezza farmacologica e tossicità a dosi ripetute. Il profilo di tossicità dell'associazione riflette quello dei singoli componenti, senza alcun aumento di tossicità o eventi inaspettati.

Studi sulla riproduzione nel ratto hanno mostrato effetti dose-dipendenti. La presenza di beclometasone dipropionato a dosi elevate è stata associata ad una ridotta fertilità femminile, diminuzione del numero degli impianti e tossicità embriofetale. E' noto che la somministrazione di dosi elevate di corticosteroidi negli animali gravidi causa anomalie nello sviluppo fetale, inclusa palatoschisi, e ritardo della crescita intrauterina, ed è probabile che gli effetti osservati con l'associazione beclometasone dipropionato/formoterolo siano dovuti al beclometasone dipropionato. Questi effetti sono stati riscontrati

Documento reso disponibile da AIFA il 09/05/2023
Esula dalla competenza dell'AIFA ogni eventuale disputa concernente i diritti di proprietà industriale e la tutela brevettuale dei dati relativi all'AIC dei medicinali e, pertanto, l'Agenzia non può essere ritenuta responsabile in alcun modo di eventuali violazioni da parte del titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio (o titolare AIC).
Agenzia Italiana del Farmaco

solo ad una elevata esposizione sistemica al metabolita attivo beclometasone-17-monopropionato (più di 200 volte i livelli plasmatici attesi nei pazienti). Inoltre, negli studi sugli animali è stato evidenziato un incremento della durata della gestazione e del parto, un'azione attribuibile ai ben noti effetti tocolitici dei beta$_2$-simpaticomimetici. Questi effetti sono stati notati quando i livelli di formoterolo nel plasma materno erano al di sotto di quelli attesi in pazienti trattati con INUVER.

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

22. INFORMAZIONI FARMACEUTICHE

6.1 Elenco degli eccipienti

Lattosio monoidrato (che contiene piccole quantità di proteine del latte)
Magnesio stearato.

6.2 Incompatibilità

Non pertinente.

6.3 Periodo di validità

3 anni.

Dopo la prima apertura della busta, il medicinale deve essere utilizzato entro 6 mesi.

6.4 Precauzioni particolari per la conservazione

Conservare nella confezione originale per proteggere il medicinale dall'umidità.
Estrarre l'inalatore dalla sua confezione in alluminio immediatamente prima del primo utilizzo.

Precedentemente alla prima apertura della busta:
Questo medicinale non richiede alcuna temperatura particolare di conservazione.

Dopo la prima apertura della busta:
Non conservare a temperatura superiore ai 25°C.

6.5 Natura e contenuto del contenitore

Ogni scatola contiene 1, 2 o 3 inalatori Nexthaler che permettono 120 erogazioni ciascuno. Ogni inalatore è contenuto in una busta protettiva termosaldata (confezione in alluminio) in PET/Al/PE (Polietilene Tereftalato/Alluminio/ Polietilene) o PA/Al/PE (Poliammide/Alluminio/Polietilene).
E' possibile che non tutte le confezioni siano commercializzate.

INUVER è un dispositivo di inalazione multidose. Il dispositivo è composto da un corpo esterno munito di una finestra che indica il numero di dosi rimaste e dotato di un cappuccio integrato. All'apertura del cappuccio, che avvia anche il meccanismo di conteggio della dose, si può notare un boccaglio attraverso il quale viene inalato il farmaco. Il corpo esterno del dispositivo ed il boccaglio sono realizzati in acrilonitrile butadiene stirene ed il cappuccio è in polipropilene.

6.6 Precauzioni particolari per lo smaltimento e la manipolazione

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

Documento reso disponibile da AIFA il 09/05/2023
Esula dalla competenza dell'AIFA ogni eventuale disputa concernente i diritti di proprietà industriale e la tutela brevettuale dei dati relativi all'AIC dei medicinali e, pertanto, l'Agenzia non può essere ritenuta responsabile in alcun modo di eventuali violazioni da parte del titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio (o titolare AIC).
Agenzia Italiana del Farmaco

23. TITOLARE DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

CHIESI FARMACEUTICI S.p.A.
Via Palermo 26/A
43122 Parma
Italia

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

037798105 - INUVER 200 microgrammi/6 microgrammi per inalazione polvere per inalazione 1 inalatore in ABS/PP da 120 erogazioni
037798117 - INUVER 200 microgrammi/6 microgrammi per inalazione polvere per inalazione 2 inalatori in ABS/PP da 120 erogazioni ciascuno
037798129 - INUVER 200 microgrammi/6 microgrammi per inalazione polvere per inalazione 3 inalatori in ABS/PP da 120 erogazioni ciascuno

25. DATA DELLA PRIMA AUTORIZZAZIONE/RINNOVO DELL'AUTORIZZAZIONE:

Data della prima autorizzazione: 23/05/2016

DATA DI REVISIONE DEL TESTO: Marzo 2019

Agenzia Italiana del Farmaco

Documento reso disponibile da AIFA il 09/05/2023
Esula dalla competenza dell'AIFA ogni eventuale disputa concernente i diritti di proprietà industriale e la tutela brevettuale dei dati relativi all'AIC dei medicinali e, pertanto, l'Agenzia non può essere ritenuta responsabile in alcun modo di eventuali violazioni da parte del titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio (o titolare AIC).

RIASSUNTO DELLE CARATTERISTICHE DEL PRODOTTO

26. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE

INUVER 200/6 microgrammi per erogazione soluzione pressurizzata per inalazione.

27. COMPOSIZIONE QUALITATIVA E QUANTITATIVA

Ogni erogazione (dalla valvola dosatrice) contiene:
200 microgrammi di beclometasone dipropionato e 6 microgrammi di formoterolo fumarato diidrato. Questo equivale ad una dose inalata (dal boccaglio) di 177,7 microgrammi di beclometasone dipropionato e 5,1 microgrammi di formoterolo fumarato diidrato.

Per l'elenco completo degli eccipienti vedere paragrafo 6.1.

28. FORMA FARMACEUTICA

Soluzione pressurizzata per inalazione.
Il contenitore contiene una soluzione incolore o giallastra.
Il contenitore è inserito in un erogatore in plastica che incorpora un boccaglio ed è provvisto di cappuccio di protezione.

29. INFORMAZIONI CLINICHE

4.1 Indicazioni terapeutiche

INUVER è indicato nel trattamento regolare dell'asma quando l'uso di un prodotto di associazione (corticosteroide per via inalatoria e beta$_2$-agonista a lunga durata d'azione) è appropriato:

- in pazienti non adeguatamente controllati con corticosteroidi per via inalatoria e beta$_2$-agonisti per via inalatoria a rapida azione usati "al bisogno" oppure
- in pazienti che sono già adeguatamente controllati sia con corticosteroidi per via inalatoria che con beta$_2$-agonisti a lunga durata d'azione.

INUVER è indicato in pazienti adulti.

4.2 Posologia e modo di somministrazione

Posologia

INUVER non è indicato per il trattamento iniziale dell'asma. Il dosaggio dei componenti di INUVER è su base individuale e deve essere adattato in relazione alla gravità della patologia. Ciò deve essere preso in considerazione non solo quando si inizia il trattamento con l'associazione, ma anche quando il dosaggio viene modificato. Se un paziente dovesse aver bisogno di una combinazione di dosi diverse da quelle disponibili con l'associazione fissa, si devono prescrivere le dosi appropriate di beta$_2$-agonisti e/o corticosteroidi in inalatori separati.

Il beclometasone dipropionato presente in INUVER è caratterizzato da una distribuzione di particelle extrafini tale da determinare un effetto piú potente

Documento reso disponibile da AIFA il 09/05/2023
Esula dalla competenza dell'AIFA ogni eventuale disputa concernente i diritti di proprietà industriale e la tutela brevettuale dei dati relativi all'AIC dei medicinali e, pertanto, l'Agenzia non può essere ritenuta responsabile in alcun modo di eventuali violazioni da parte del titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio (o titolare AIC).
Agenzia Italiana del Farmaco

delle formulazioni di beclometasone dipropionato con una distribuzione di particelle non extrafini (100 microgrammi di beclometasone dipropionato extrafine in INUVER sono equivalenti a 250 microgrammi di beclometasone dipropionato in formulazione non extrafine). Pertanto la dose giornaliera totale di beclometasone dipropionato somministrata mediante INUVER deve essere inferiore alla dose giornaliera totale di beclometasone dipropionato somministrata mediante una formulazione di beclometasone dipropionato non extrafine.
Si deve tenere conto di questo quando un paziente passa da una formulazione di beclometasone dipropionato non extrafine a INUVER; la dose di beclometasone dipropionato deve essere inferiore e sará necessario adattarla alle necessitá individuali del paziente.

Dosaggio raccomandato per adulti a partire dai 18 anni di età:

Due inalazioni due volte al giorno.
La dose giornaliera massima è di 4 inalazioni al giorno.

INUVER 200/6 deve essere usato esclusivamente come terapia di mantenimento. Un dosaggio inferiore (INUVER 100/6) è disponibile per la terapia di mantenimento e al bisogno.

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

I pazienti devono essere controllati regolarmente dal medico, in modo da garantire che il dosaggio di INUVER rimanga ottimale e che sia modificato solo su consiglio del medico. La dose deve essere aggiustata alla dose piú bassa sufficiente a mantenere un efficace controllo dei sintomi.
Una volta ottenuto il controllo nel lungo termine dei sintomi con il dosaggio piú basso raccomandato, come fase successiva si puó provare la somministrazione del solo corticosteroide inalatorio.
INUVER 200/6 **non deve essere utilizzato per la riduzione graduale della terapia regolare (step-down)**; a questo scopo è disponibile un dosaggio inferiore di beclometasone dipropionato nello stesso inalatore (INUVER 100/6 microgrammi).

I pazienti devono essere avvisati di assumere INUVER tutti i giorni, anche quando sono asintomatici.

Gruppi speciali di pazienti:
Non occorre modificare il dosaggio nei pazienti anziani. Non ci sono dati disponibili sull'uso di INUVER in pazienti con funzionalitá renale o epatica compromessa (vedere paragrafo 5.2).

Dosaggio raccomandato per bambini e adolescenti di età inferiore a 18 anni:

INUVER 200/6 non deve essere utilizzato nei bambini e negli adolescenti di età inferiore a 18 anni.

Documento reso disponibile da AIFA il 09/05/2023
Esula dalla competenza dell'AIFA ogni eventuale disputa concernente i diritti di proprietà industriale e la tutela brevettuale dei dati relativi all'AIC dei medicinali e, pertanto, l'Agenzia non può essere ritenuta responsabile in alcun modo di eventuali violazioni da parte del titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio (o titolare AIC).
Agenzia Italiana del Farmaco

Modo di somministrazione
INUVER è per uso inalatorio.

Per assicurare una corretta somministrazione del medicinale, un medico o un sanitario devono mostrare al paziente come utilizzare correttamente l'inalatore. L'uso corretto dell'inalatore pressurizzato è essenziale per il successo del trattamento. Si deve avvertire il paziente di leggere attentamente il Foglio Illustrativo e seguire le istruzioni per l'uso ivi descritte.
L'inalatore di Inuver è provvisto di un conta dosi sulla parte posteriore dell'erogatore, che indica il numero di dosi rimaste. Per la confezione da 120 erogazioni, ogni volta che il paziente preme la bomboletta, viene erogata una dose di medicinale ed il conta dosi scala quindi di un numero. Per la confezione da 180 erogazioni, ogni volta che il paziente preme la bomboletta il conta dosi scala di una piccola quantità e il numero di dosi rimanenti viene visualizzato ad intervalli di 20. I pazienti devono essere avvertiti di non far cadere l'inalatore, poiché ciò può far diminuire il numero di dosi segnalate dal contatore.

Verifica del funzionamento dell'inalatore
Prima di usare l'inalatore per la prima volta oppure se l'inalatore non è stato usato per 14 giorni o piú, il paziente deve spruzzare una erogazione nell'aria, per assicurarsi che l'inalatore funzioni correttamente.
Quando si usa l'inalatore per la prima volta, nella finestra del contadosi deve apparire il numero 120 o 180

Uso dell'inalatore:
Se l'inalatore è stato esposto a temperature molto basse, togliere la bomboletta dal boccaglio e riscaldarla con le mani per alcuni minuti prima dell'uso. Non riscaldare mai la bomboletta con metodi artificiali.
Quando possibile i pazienti devono stare in piedi o seduti in posizione eretta nel momento in cui effettuano l'inalazione.

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

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

Documento reso disponibile da AIFA il 09/05/2023
Esula dalla competenza dell'AIFA ogni eventuale disputa concernente i diritti di proprietà industriale e la tutela brevettuale dei dati relativi all'AIC dei medicinali e, pertanto, l'Agenzia non può essere ritenuta responsabile in alcun modo di eventuali violazioni da parte del titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio (o titolare AIC).
Agenzia Italiana del Farmaco

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

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

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

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

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

Dopo ogni inalazione i pazienti devono risciacquare la bocca o fare gargarismi con l'acqua o lavarsi i denti (vedere paragrafo 4.4).
Il contenitore contiene un liquido pressurizzato. Non esporre a temperature superiori a 50° C e non forare il contenitore.

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

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

4.3 Controindicazioni

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

4.4 Avvertenze speciali e precauzioni di impiego

INUVER deve essere usato con cautela (che può includere il monitoraggio) in pazienti con aritmia cardiaca, specialmente nei casi di blocco atrioventricolare di terzo grado e tachiaritmia, stenosi aortica subvalvolare

Documento reso disponibile da AIFA il 09/05/2023
Esula dalla competenza dell'AIFA ogni eventuale disputa concernente i diritti di proprietà industriale e la tutela brevettuale dei dati relativi all'AIC dei medicinali e, pertanto, l'Agenzia non può essere ritenuta responsabile in alcun modo di eventuali violazioni da parte del titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio (o titolare AIC).
Agenzia Italiana del Farmaco

idiopatica, miocardiopatia ipertrofica ostruttiva, ischemia cardiaca, grave insufficienza cardiaca, grave ipertensione arteriosa e aneurisma.

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

È richiesta cautela anche quando INUVER è utilizzato da pazienti con tireotossicosi, diabete mellito, feocromocitoma ed ipokaliemia non trattata.

La terapia con medicinali β_2-agonisti può provocare, potenzialmente, una grave ipokaliemia. Particolare cautela deve essere posta in pazienti affetti da asma grave poichè questo effetto può essere potenziato dalla ipossia. La ipokaliemia puó anche essere potenziata da trattamenti concomitanti con altri medicinali che possono indurre ipokaliemia, come i derivati xantinici, gli steroidi ed i diuretici (vedere paragrafo 4.5). Si raccomanda di usare cautela anche nell'asma instabile, quando possono essere usati alcuni broncodilatatori "al bisogno". Si raccomanda, in questi casi, di monitorare i livelli sierici di potassio.

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

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

Come tutti i medicinali per uso inalatorio contenenti corticosteroidi, INUVER deve essere somministrato con cautela in pazienti con tubercolosi polmonare attiva o quiescente e con infezioni fungine e virali delle vie respiratorie.

Si raccomanda di non interrompere bruscamente il trattamento con INUVER.
Se i pazienti non ritengono il trattamento efficace devono rivolgersi al medico. L'aumento dell'uso di broncodilatatori di emergenza è indice di un peggioramento delle condizioni di base e giustifica una rivalutazione della terapia antiasmatica. Il peggioramento improvviso e progressivo del controllo dell'asma è potenzialmente pericoloso per la vita ed il paziente deve essere urgentemente sottoposto a valutazione medica. Deve essere presa in considerazione la necessità di aumentare il trattamento con corticosteroidi, per via inalatoria o per terapia orale, o iniziare un trattamento con antibiotici se si sospetta una infezione.
I pazienti non devono iniziare INUVER durante un'esacerbazione oppure se mostrano un significativo peggioramento o un deterioramento acuto dell'asma. Durante il trattamento con INUVER possono manifestarsi eventi avversi gravi correlati all'asma ed esacerbazioni. Si deve chiedere ai pazienti di continuare il trattamento ma di ricorrere al consiglio del medico se i sintomi dell'asma permangono non controllati o se peggiorano dopo l'inizio con INUVER.

Documento reso disponibile da AIFA il 09/05/2023
Esula dalla competenza dell'AIFA ogni eventuale disputa concernente i diritti di proprietà industriale e la tutela brevettuale dei dati relativi all'AIC dei medicinali e, pertanto, l'Agenzia non può essere ritenuta responsabile in alcun modo di eventuali violazioni da parte del titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio (o titolare AIC).
Agenzia Italiana del Farmaco

Come con altre terapie per inalazione, si può manifestare broncospasmo paradosso, con un immediato aumento di respiro sibilante e respirazione rapida dopo la somministrazione. Se si verifica questa situazione occorre somministrare immediatamente per via inalatoria un broncodilatatore ad effetto rapido. INUVER deve essere sospeso immediatamente ed il paziente valutato e sottoposto ad una terapia alternativa, se necessario.

INUVER non deve essere usato come terapia iniziale dell'asma.
Si deve consigliare ai pazienti di tenere sempre a portata di mano il loro broncodilatatore a rapida azione per il trattamento degli attacchi acuti di asma.

Si deve ricordare ai pazienti di assumere INUVER giornalmente come prescritto, anche quando sono asintomatici.

Quando i sintomi dell'asma sono sotto controllo, si può prendere in considerazione l'opportunità di ridurre gradualmente la dose di INUVER. È importante controllare regolarmente i pazienti se il trattamento viene ridotto. Si deve usare la più bassa dose efficace di INUVER (è disponibile un dosaggio inferiore, INUVER 100/6, vedere anche paragrafo 4.2).

Si possono presentare effetti sistemici con i corticosteroidi inalatori, in particolare quando prescritti ad alte dosi e per periodi prolungati. Tali effetti si verificano con meno probabilità rispetto al trattamento con i corticosteroidi orali. I possibili effetti sistemici includono: sindrome di Cushing, aspetto cushingoide, soppressione surrenale, riduzione della densità minerale ossea, ritardo della crescita nei bambini e negli adolescenti, cataratta e glaucoma e, più raramente, una serie di effetti psicologici o comportamentali che comprendono iperattività psicomotoria, disturbi del sonno, ansia, depressione o aggressività (in particolare nei bambini).
Pertanto è importante che il paziente sia visitato regolarmente e che la dose di corticosteroide inalatorio sia la più bassa dose possibile con la quale viene mantenuto il controllo efficace dell'asma.

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

L'uso di alte dosi di corticosteroidi inalatori per lunghi periodi puó causare soppressione surrenale e crisi surrenali acute. I bambini di etá inferiore ai 16 anni che assumono/inalano dosi di beclometasone dipropionato piú alte di quelle raccomandate possono essere particolarmente a rischio. Le situazioni che possono potenzialmente scatenare delle crisi surrenaliche acute

Documento reso disponibile da AIFA il 09/05/2023
Esula dalla competenza dell'AIFA ogni eventuale disputa concernente i diritti di proprietà industriale e la tutela brevettuale dei dati relativi all'AIC dei medicinali e, pertanto, l'Agenzia non può essere ritenuta responsabile in alcun modo di eventuali violazioni da parte del titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio (o titolare AIC).
Agenzia Italiana del Farmaco

includono traumi, operazioni chirurgiche, infezioni o qualsiasi altro caso che implichi una rapida riduzione del dosaggio. I sintomi che si presentano sono tipicamente vaghi e possono includere anoressia, dolori addominali, perdita di peso, stanchezza, mal di testa, nausea, vomito, ipotensione, diminuzione del livello di conoscenza, ipoglicemia e convulsioni. Si deve prendere in considerazione la necessità di una copertura addizionale con corticosteroidi sistemici durante periodi di stress o chirurgia elettiva.
Bisogna prestare attenzione quando un paziente passa alla terapia con INUVER, soprattutto se c'è ragione di credere che la funzionalitá surrenalica sia compromessa da una precedente terapia steroidea sistemica.

Pazienti che sono stati trasferiti da una terapia con corticosteroidi orali ad una con corticosteroidi inalatori possono rimanere a rischio di un peggioramento della riserva surrenale per un considerevole periodo di tempo. Possono essere a rischio anche pazienti che hanno avuto bisogno, in passato, di alti dosaggi di corticosteroidi in casi di emergenza o che sono stati trattati per un periodo prolungato con alte dosi di corticosteroidi per via inalatoria. Occorre sempre considerare la possibilitá di una compromessa funzionalitá residua in situazioni di emergenza o elettive che producono stress, prendendo in considerazione l'opportunità di adottare un appropriato trattamento con corticosteroidi. L'entitá della compromissione surrenale puó richiedere il consiglio di uno specialista prima di adottare procedure elettive specifiche.
I pazienti devono essere informati di risciacquare la bocca o fare gargarismi con acqua o lavarsi i denti dopo aver inalato la dose prescritta per minimizzare il rischio di infezioni di candidosi orofaringea.
INUVER contiene una piccola quantitá di etanolo (alcol), meno di 100 mg per erogazione. Ai normali dosaggi la quantitá di etanolo è irrilevante e non costituisce un rischio per il paziente.

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

4.5 Interazioni con altri medicinali ed altre forme di interazione

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

Interazioni farmacodinamiche

Documento reso disponibile da AIFA il 09/05/2023
Esula dalla competenza dell'AIFA ogni eventuale disputa concernente i diritti di proprietà industriale e la tutela brevettuale dei dati relativi all'AIC dei medicinali e, pertanto, l'Agenzia non può essere ritenuta responsabile in alcun modo di eventuali violazioni da parte del titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio (o titolare AIC).
Agenzia Italiana del Farmaco

I bloccanti beta-adrenergici possono indebolire o inibire l'effetto del formoterolo. Pertanto INUVER non deve essere somministrato in concomitanza con bloccanti beta-adrenergici (inclusi i colliri), a meno che non vi siano ragioni impellenti.

D'altro canto, l'uso concomitante di altri farmaci beta-adrenergici può dar luogo ad effetti potenzialmente additivi, pertanto si richiede cautela nella prescrizione di teofillina o di altri farmaci beta-adrenergici contemporaneamente al formoterolo.
Il trattamento concomitante con chinidina, disopiramide, procainamide, fenotiazine, alcuni antistaminici, inibitori delle monoammino-ossidasi e antidepressivi triciclici può causare un prolungamento dell'intervallo QTc e aumentare il rischio di aritmie ventricolari.

Inoltre L-dopa, L-tiroxina, ossitocina ed alcol possono alterare la tolleranza cardiaca nei confronti dei beta$_2$-simpaticomimetici.
Il trattamento concomitante con inibitori delle monoammino-ossidasi, inclusi agenti con proprietà simili come furazolidone e procarbazina, può scatenare reazioni ipertensive.
Esiste un elevato rischio di aritmie in pazienti sottoposti simultaneamente ad anestesia con idrocarburi alogenati.
Il trattamento concomitante con derivati xantinici, steroidi o diuretici può potenziare un possibile effetto di ipokaliemia dei beta2-agonisti (vedere paragrafo 4.4). In pazienti trattati con glucosidi digitalici, una ipokaliemia può incrementare la predisposizione alle aritmie.
INUVER contiene una piccola quantitá di etanolo. Esiste una teorica possibilitá di interazione in pazienti particolarmente sensibili che assumono disulfiram o metronidazolo.

4.6 Fertilità, gravidanza e allattamento

Fertilità

Non sono disponibili dati sugli esseri umani. In studi effettuati nei ratti, la presenza di beclometasone dipropionato ad alte dosi nel trattamento combinato è stata associata a ridotta fertilità femminile ed embriotossicità (vedere paragrafo 5.3).

Gravidanza

Non vi sono esperienze o dati sulla sicurezza del propellente HFA-134a in gravidanza o nell'allattamento nella specie umana. Tuttavia, studi sugli effetti di HFA-134a sulla funzione riproduttiva e sullo sviluppo embriofetale negli animali non hanno evidenziato effetti avversi di rilevanza clinica.

Non vi sono dati clinici rilevanti sull'uso di INUVER in donne in gravidanza. Studi nell'animale con l'associazione di beclometasone dipropionato e formoterolo hanno evidenziato segni di tossicità sulla riproduzione dopo elevata esposizione sistemica (vedere paragrafo 5.3 "Dati preclinici di sicurezza"). A causa dell'effetto tocolitico degli agenti beta$_2$-simpaticomimetici occorre esercitare particolare cautela durante il travaglio. L'uso di formoterolo non è raccomandato durante la gravidanza, ed in

Documento reso disponibile da AIFA il 09/05/2023
Esula dalla competenza dell'AIFA ogni eventuale disputa concernente i diritti di proprietà industriale e la tutela brevettuale dei dati relativi all'AIC dei medicinali e, pertanto, l'Agenzia non può essere ritenuta responsabile in alcun modo di eventuali violazioni da parte del titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio (o titolare AIC).
Agenzia Italiana del Farmaco

particolare alla fine della gravidanza o durante il travaglio, a meno che non esista nessun'altra (e più sicura) alternativa disponibile.
INUVER deve essere usato durante la gravidanza solamente se i benefici attesi superano i potenziali rischi.

Allattamento
Non ci sono dati clinici rilevanti sull'uso di INUVER durante l'allattamento nella specie umana.
Nonostante non siano disponibili dati provenienti da studi sugli animali, è ragionevole ritenere che il beclometasone dipropionato sia escreto nel latte materno, come altri corticosteroidi.
Mentre non è noto se il formoterolo passi nel latte materno umano, é stato invece ritrovato nel latte di animali.
La somministrazione di INUVER alle donne durante l'allattamento al seno deve essere presa in considerazione se i benefici attesi superano i potenziali rischi.
Deve essere presa la decisione se interrompere l'allattamento o interrompere la terapia/astenersi dalla terapia con INUVER tenendo in considerazione il beneficio dell'allattamento per il bambino e il beneficio della terapia per la donna.

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

È improbabile che INUVER influenzi la capacitá di guidare veicoli o di usare macchinari.

4.8 Effetti indesiderati

Poiché INUVER contiene beclometasone dipropionato e formoterolo fumarato diidrato, le reazioni avverse attese per tipo e gravitá sono quelle associate a ciascuno dei due componenti. Non vi é incidenza di eventi avversi aggiuntivi in seguito alla somministrazione concomitante dei due principi attivi.
Gli effetti indesiderati associati al beclometasone dipropionato ed al formoterolo, somministrati sia come associazione fissa (INUVER) che come singoli componenti, sono riportati di seguito, elencati secondo classificazione per sistemi e organi. Le frequenze sono cosí definite: molto comune ($\geq$ 1/10), comune ($\geq$ 1/100 e <1/10), non comune ($\geq$ 1/1.000 e <1/100), raro ($\geq$ 1/10.000 e < 1/1.000) e molto raro (≤ 1/10.000), non nota (la frequenza non puo' essere definita sulla base dei dati disponibili).
Le reazioni avverse comuni e non comuni risultano dai dati degli studi clinici in pazienti asmatici e con BPCO.

Documento reso disponibile da AIFA il 09/05/2023
Esula dalla competenza dell'AIFA ogni eventuale disputa concernente i diritti di proprietà industriale e la tutela brevettuale dei dati relativi all'AIC dei medicinali e, pertanto, l'Agenzia non può essere ritenuta responsabile in alcun modo di eventuali violazioni da parte del titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio (o titolare AIC).
Agenzia Italiana del Farmaco

Classificazione per sistemi e organi	Reazione Avversa	Frequenza
Infezioni ed infestazioni	Faringite, candidiasi orale	Comune
	Influenza, infezione micotica della bocca, candidiasi orofaringea, candidiasi esofagea, candidiasi vulvovaginale, gastroenterite, sinusite, rinite, polmonite*	Non comune
Patologie del sistema emolinfopoietico	Granulocitopenia	Non comune
	Trombocitopenia	Molto raro
Disturbi del sistema immunitario	Dermatite allergica	Non comune
	Reazioni di ipersensibilitá quali eritema, edema delle labbra, della faccia, degli occhi e della faringe	Molto raro
Patologie endocrine	Soppressione surrenale	Molto raro
Disturbi del metabolismo e della nutrizione	Ipokaliemia, iperglicemia	Non comune
Disturbi psichiatrici	Irrequietezza	Non comune
	Iperattivitá psicomotoria, disturbo del sonno, ansia, depressione, aggressivitá, disturbi del comportamento (prevalentemente nei bambini)	Non nota
Patologie del sistema nervoso	Cefalea	Comune
	Tremore, capogiro	Non comune
Patologie dell'occhio	Glaucoma, cataratta	Molto raro
	Visione offuscata (vedere anche il paragrafo 4.4)	Non nota
Patologie dell'orecchio e del labirinto	Otosalpingite	Non comune
Patologie cardiache	Palpitazioni, intervallo QT corretto dell'elettrocardiogramma prolungato, modificazione dell'elettrocardiogramma, tachicardia, tachiaritmia, fibrillazione atriale*	Non comune
	Extrasistoli ventricolari, angina pectoris	Raro
Patologie vascolari	Iperemia, rossore	Non comune
Patologie	Disfonia	Comune

Documento reso disponibile da AIFA il 09/05/2023
Esula dalla competenza dell'AIFA ogni eventuale disputa concernente i diritti di proprietà industriale e la tutela brevettuale dei dati relativi all'AIC dei medicinali e, pertanto, l'Agenzia non può essere ritenuta responsabile in alcun modo di eventuali violazioni da parte del titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio (o titolare AIC).
Agenzia Italiana del Farmaco

respiratorie, toraciche e mediastiniche	Tosse, tosse produttiva, irritazione della gola, crisi asmatica, eritema della faringe	Non comune
	Broncospasmo paradosso	Raro
	Dispnea, esacerbazione dell'asma	Molto raro
Patologie gastrointestinali	Diarrea, bocca secca, dispepsia, disfagia, sensazione di bruciore alle labbra, nausea, disgeusia	Non comune
Patologie della cute e del tessuto sottocutaneo	Prurito, eruzione cutanea, iperidrosi, orticaria	Non comune
	Angioedema	Raro
Patologie del sistema muscoloschelet rico e del tessuto connettivo	Spasmi muscolari, mialgia	Non comune
	Ritardo della crescita in bambini e adolescenti	Molto raro
Patologie renali e urinarie	Nefrite	Raro
Patologie sistemiche e condizioni relative alla sede di somministrazio ne	Edema periferico	Molto raro
Esami diagnostici	Proteina C-reattiva aumentata, conta delle piastrine aumentata, acidi grassi liberi aumentati, insulina ematica aumentata, corpi chetonici ematici aumentati, cortisolo ematico diminuito*	Non comune
	Pressione arteriosa aumentata	Non comune
	Pressione arteriosa ridotta	Raro
	Densitá ossea ridotta	Molto raro

* Un caso non serio correlato di infezione polmonare è stato riportato da un paziente trattato con INUVER 100/6 in uno studio clinico pivotal in pazienti con BPCO. Altre reazioni avverse osservate con INUVER 100/6 in studi clinici su BPCO sono state: cortisolo ematico diminuito e fibrillazione atriale.

Come per altre terapie inalatorie, si può manifestare broncospasmo paradosso (vedere paragrafo 4.4 "Avvertenze speciali e precauzioni di impiego").
Tra le reazioni avverse osservate, quelle tipicamente associate al formoterolo sono: ipokaliemia, cefalea, tremore, palpitazioni, tosse, spasmi muscolari e prolungamento dell'intervallo QTc.

Documento reso disponibile da AIFA il 09/05/2023
Esula dalla competenza dell'AIFA ogni eventuale disputa concernente i diritti di proprietà industriale e la tutela brevettuale dei dati relativi all'AIC dei medicinali e, pertanto, l'Agenzia non può essere ritenuta responsabile in alcun modo di eventuali violazioni da parte del titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio (o titolare AIC).
Agenzia Italiana del Farmaco

Tra le reazioni tipicamente associate alla somministrazione di beclometasone dipropionato vi sono le seguenti: infezioni micotiche del cavo orale, candidiasi orale, disfonia, irritazione della gola.
Disfonia e candidiasi possono essere alleviate con gargarismi o sciacquandosi la bocca con acqua o lavandosi i denti dopo aver usato il prodotto. La candidiasi sintomatica puó essere trattata con una terapia antimicotica topica mentre si continua il trattamento con INUVER.
Gli effetti sistemici dei corticosteroidi inalatori (ad esempio il beclometasone dipropionato) possono verificarsi in particolar modo quando si somministrano alte dosi del medicinale per lunghi periodi di tempo e possono comprendere soppressione surrenale, diminuzione della densità minerale ossea, ritardo di crescita nei bambini e negli adolescenti, cataratta e glaucoma (vedere anche paragrafo 4.4).
Si possono verificare anche reazioni di ipersensibilitá che includono eruzione cutanea, orticaria, prurito, eritema ed edema a carico di occhi, viso, labbra e gola.

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

In pazienti asmatici sono state studiate dosi per inalazione di INUVER 100/6 fino a dodici erogazioni cumulative (per un totale di 1200 microgrammi di beclometasone dipropionato e di 72 microgrammi di formoterolo). Questi trattamenti cumulativi non hanno provocato anomalie dei parametri vitali, né sono state osservate reazioni avverse particolarmente serie o gravi.

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

In caso di sovradosaggio di formoterolo è indicato un trattamento di supporto e sintomatico. Nei casi gravi è necessario il ricovero ospedaliero. Si può prendere in considerazione l'uso di bloccanti beta-adrenergici cardioselettivi, ma solo con estrema cautela perché possono provocare broncospasmo. Il potassio sierico deve essere monitorato.
Inalazioni acute di beclometasone dipropionato a dosaggi maggiori di quelli raccomandati possono comportare una soppressione temporanea della funzione surrenale. In questo caso non sono necessarie azioni di emergenza, in quanto la funzione surrenale viene ripristinata in pochi giorni, come è stato verificato dalle rilevazioni di cortisolo plasmatico. In questi pazienti il trattamento deve essere continuato con dosi sufficienti per il controllo dell'asma.

Documento reso disponibile da AIFA il 09/05/2023
Esula dalla competenza dell'AIFA ogni eventuale disputa concernente i diritti di proprietà industriale e la tutela brevettuale dei dati relativi all'AIC dei medicinali e, pertanto, l'Agenzia non può essere ritenuta responsabile in alcun modo di eventuali violazioni da parte del titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio (o titolare AIC).
Agenzia Italiana del Farmaco

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

5 PROPRIETA' FARMACOLOGICHE

5.1 Proprietà farmacodinamiche

Categoria farmacoterapeutica: Farmaci per le patologie ostruttive delle vie respiratorie; Adrenergici, inalatori
Codice ATC: R03AK08.

Meccanismo d'azione ed effetti farmacodinamici
INUVER contiene beclometasone dipropionato e formoterolo. Questi due principi attivi hanno meccanismi di azione diversi. Come per altre associazioni di corticosteroidi inalatori e beta$_2$-agonisti, si osservano effetti additivi relativamente alla riduzione delle esacerbazioni asmatiche.

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

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

Efficacia e sicurezza clinica per INUVER
L'aggiunta di formoterolo al beclometasone dipropionato, negli studi clinici condotti in pazienti adulti, ha migliorato i sintomi dell'asma e la funzionalitá polmonare ed ha ridotto le esacerbazioni.
In uno studio della durata di 24 settimane, l'effetto di INUVER 100/6 HFA sulla funzionalitá polmonare é risultato almeno uguale a quello dell'associazione estemporanea di beclometasone dipropionato e formoterolo, ed è risultato superiore a quello del solo beclometasone dipropionato.

L'efficacia di INUVER 200/6 HFA, 2 inalazioni due volte al giorno, è stata valutata in uno studio clinico pivotal della durata di 12 settimane rispetto alla monoterapia con beclometasone dipropionato, relativamente all'effetto sulla funzionalità polmonare in pazienti asmatici non adeguatamente controllati con il trattamento precedente (dose elevata di ICS o dosaggio medio delle associazioni ICS+LABA). Lo studio ha dimostrato la superiorità di INUVER 200/6 HFA rispetto a BDP HFA in termini di variazione rispetto al basale del

Documento reso disponibile da AIFA il 09/05/2023
Esula dalla competenza dell'AIFA ogni eventuale disputa concernente i diritti di proprietà industriale e la tutela brevettuale dei dati relativi all'AIC dei medicinali e, pertanto, l'Agenzia non può essere ritenuta responsabile in alcun modo di eventuali violazioni da parte del titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio (o titolare AIC).
Agenzia Italiana del Farmaco

picco di flusso espiratorio (PEF) medio pre-dose del mattino (differenza media corretta 18,53 L).

In uno studio clinico pivotal della durata di 24 settimane il profilo di sicurezza di INUVER 200/6 HFA, 2 inalazioni due volte al giorno, è risultato sovrapponibile a quello di un'associazione a dose fissa approvata (fluticasone/salmeterolo 500/50, 1 inalazione due volte al giorno). Nessun effetto clinicamente rilevante è stato osservato con INUVER 200/6 HFA sull'asse ipotalamo-ipofisi-surrene dopo 6 mesi di trattamento. Lo studio ha mostrato che sia INUVER 200/6 µg sia l'associazione a dose fissa approvata non sono risultati superiori alla monoterapia con beclometasone dipriopionato non extrafine (2.000 µg/die) in termini di variazioni di FEV_1 mattutino pre-dose e percentuale di giorni senza sintomi asmatici.

5.2 Proprietà farmacocinetiche

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

In uno studio di farmacocinetica condotto su volontari sani trattati con una singola dose di INUVER associazione fissa (4 inalazioni di 100/6 microgrammi) o una singola dose di beclometasone dipropionato CFC (4 inalazioni di 250 microgrammi) e Formoterolo HFA (4 inalazioni di 6 microgrammi), l'Area sotto la Curva (AUC) del principale metabolita attivo del beclometasone dipropionato (beclometasone-17-monopropionato) e la sua massima concentrazione plasmatica sono risultati inferiori rispettivamente del 35% e del 19%, dopo la somministrazione dell'associazione fissa rispetto alla formulazione di beclometasone dipropionato CFC non extra fine, a differenza del tasso di assorbimento che è apparso piú rapido (0,5 contro 2 ore) con l'associazione fissa rispetto alla formulazione di beclometasone dipropionato CFC non extra fine da sola.
Per il formoterolo, la massima concentrazione plasmatica è risultata simile dopo la somministrazione dell'associazione fissa o dell'associazione estemporanea e l'esposizione sistemica é apparsa leggermente superiore dopo la somministrazione di INUVER rispetto all'associazione estemporanea.

Non c'è evidenza di una interazione farmacocinetica o farmacodinamica (sistemica) tra beclometasone dipropionato e formoterolo.
Uno studio di farmacocinetica condotto su volontari sani con metodologia di blocco con carbone attivo ha dimostrato che la biodisponibilità polmonare di beclometasone-17-monopropionato nella formulazione INUVER 200/6 è proporzionale alla dose rispetto alla formulazione con dosaggio inferiore 100/6 solo per quanto riguarda l'AUC {rapporto medio tra la biodisponibilità sistemica nella formulazione 200/6 e nel dosaggio 100/6 pari a 91,63 (Intervallo di Confidenza 90%: 83,79; 100,20)}. Per il formoterolo fumarato il rapporto medio tra la biodisponibilità sistemica nella formulazione 200/6 e nel dosaggio 100/6 è stato pari a 86,15 (Intervallo di Confidenza 90%: 75,94; 97,74).

Documento reso disponibile da AIFA il 09/05/2023
Esula dalla competenza dell'AIFA ogni eventuale disputa concernente i diritti di proprietà industriale e la tutela brevettuale dei dati relativi all'AIC dei medicinali e, pertanto, l'Agenzia non può essere ritenuta responsabile in alcun modo di eventuali violazioni da parte del titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio (o titolare AIC).
Agenzia Italiana del Farmaco

In un altro studio di farmacocinetica condotto su volontari sani senza blocco con carbone attivo, l'esposizione sistemica del beclometasone-17-monopropionato nella formulazione INUVER 200/6 è risultata proporzionale alla dose rispetto a quella del dosaggio 100/6 {rapporto medio tra la biodisponibilità sistemica nella formulazione 200/6 e nel dosaggio 100/6 pari a 89,2 (Intervallo di Confidenza 90%: 79,8; 99,7)}. L'esposizione sistemica totale del formoterolo fumarato è apparsa immodificata {rapporto medio tra la biodisponibilità sistemica nella formulazione 200/6 e nel dosaggio 100/6 pari a 102,2 (Intervallo di Confidenza 90%: 90,4; 115,5)}.

L'uso di INUVER 200/6 con il dispositivo spaziatore AeroChamber Plus ha incrementato in volontari sani la distribuzione polmonare del metabolita attivo del beclometasone dipropionato, il beclometasone 17-monopropionato e del formoterolo rispettivamente del 25% e 32%, mentre l'esposizione sistemica totale è apparsa leggermente ridotta per il beclometasone 17-monopropionato (del 17%) e per il formoterolo (del 17%), ed aumentata invece per il beclometasone dipropionato immodificato (del 54%).

Beclometasone dipropionato

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

Assorbimento, distribuzione e biotrasformazione

Il beclometasone dipropionato inalato è assorbito rapidamente attraverso i polmoni; prima dell'assorbimento viene trasformato in misura estensiva nel suo metabolita attivo, il beclometasone-17-monopropionato, tramite gli enzimi esterasi che si trovano in parecchi tessuti. La disponibilità sistemica del metabolita attivo ha origine dai polmoni (36%) e dall'assorbimento gastrointestinale della dose deglutita. La biodisponibilità del beclometasone dipropionato deglutito è trascurabile, tuttavia la conversione pre-sistemica a beclometasone-17-monopropionato determina un assorbimento pari al 41% della dose come metabolita attivo.
All'aumentare della dose inalata l'esposizione sistemica aumenta in modo approssimativamente lineare.
La biodisponibilità assoluta dopo inalazione è circa il 2% e il 62% della dose nominale rispettivamente per il beclometasone dipropionato non modificato e per il beclometasone-17-monopropionato.
In seguito a somministrazione endovenosa, la distribuzione di beclometasone dipropionato e del suo metabolita attivo è caratterizzata da un'alta clearance plasmatica (rispettivamente 150 e 120 l/ora), con un piccolo volume di distribuzione allo stato stazionario per il beclometasone dipropionato (20 l) ed una più estesa distribuzione tissutale per il suo metabolita attivo (424 l).
Il legame alle proteine plasmatiche è moderatamente elevato.

Eliminazione

L'escrezione fecale è la principale via di eliminazione del beclometasone dipropionato, essenzialmente come metaboliti polari. L'escrezione renale del

Documento reso disponibile da AIFA il 09/05/2023
Esula dalla competenza dell'AIFA ogni eventuale disputa concernente i diritti di proprietà industriale e la tutela brevettuale dei dati relativi all'AIC dei medicinali e, pertanto, l'Agenzia non può essere ritenuta responsabile in alcun modo di eventuali violazioni da parte del titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio (o titolare AIC).
Agenzia Italiana del Farmaco

beclometasone dipropionato e dei suoi metaboliti è trascurabile. L'emivita terminale di eliminazione é di 0,5 ore e di 2,7 ore rispettivamente per il beclometasone dipropionato e per il beclometasone-17-monopropionato.

Popolazioni speciali di pazienti

Non è stata studiata la farmacocinetica del beclometasone dipropionato in pazienti con compromissione renale o epatica; tuttavia, dal momento che il beclometasone dipropionato é sottoposto ad un rapido metabolismo da parte degli enzimi esterasi presenti nel fluido intestinale, nel siero, nei polmoni e nel fegato per dare origine ai prodotti più polari beclometasone-21-monopropionato, beclometasone-17-monopropionato e beclometasone, la farmacocinetica e il profilo di sicurezza del beclometasone dipropionato non si prevede possano essere modificati dalla presenza di compromissione epatica.
Poiché né il beclometasone dipropionato né i suoi metaboliti sono stati rintracciati nelle urine, non si prevede un aumento dell'esposizione sistemica in pazienti con funzionalità renale compromessa.

Formoterolo

Assorbimento e distribuzione

Dopo l'inalazione, il formoterolo viene assorbito sia dai polmoni che dal tratto gastrointestinale. La frazione di dose inalata che viene deglutita dopo somministrazione con un inalatore pre-dosato (MDI) può variare tra il 60% e il 90%. Almeno il 65% della dose deglutita é assorbita dal tratto gastrointestinale. Il picco di concentrazione plasmatica del farmaco non modificato viene raggiunto tra 0,5 e 1 ora dopo la somministrazione orale. Il legame del formoterolo alle proteine plasmatiche è del 61-64% con un 34% di legame all'albumina. Non c'è saturazione di legame nei valori di concentrazione raggiunti alle dosi terapeutiche. L'emivita di eliminazione calcolata dopo la somministrazione orale è di 2-3 ore. L'assorbimento di formoterolo in seguito ad inalazione di dosi da 12 a 96 µg di formoterolo fumarato è lineare.

Biotrasformazione

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

Eliminazione

L'escrezione cumulativa urinaria del formoterolo, in seguito ad una singola inalazione da un inalatore per polvere secca, aumenta in modo lineare nel range di dosi dai 12 ai 96 microgrammi. In media, l'8% e il 25% della dose viene escreta rispettivamente come formoterolo immodificato e formoterolo totale. In base alle concentrazioni plasmatiche misurate dopo l'inalazione di

Documento reso disponibile da AIFA il 09/05/2023
Esula dalla competenza dell'AIFA ogni eventuale disputa concernente i diritti di proprietà industriale e la tutela brevettuale dei dati relativi all'AIC dei medicinali e, pertanto, l'Agenzia non può essere ritenuta responsabile in alcun modo di eventuali violazioni da parte del titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio (o titolare AIC).
Agenzia Italiana del Farmaco

una singola dose di 120 µg in 12 soggetti sani, l'emivita di eliminazione terminale media è risultata di 10 ore. Gli enantiomeri (R,R) e (S,S) rappresentano rispettivamente circa il 40% e il 60% del farmaco immodificato escreto attraverso l'urina. Il rapporto relativo dei due enantiomeri rimane costante alle dosi studiate e non è stato osservato accumulo relativo di un enantiomero rispetto all'altro dopo dose ripetuta.
Dopo somministrazione orale (dai 40 agli 80 µg) in soggetti sani, una quantità dal 6% al 10% della dose è stata rinvenuta nell'urina come farmaco immodificato; fino all'8% della dose è stato recuperato sotto forma di glucuronide.
Il 67% della dose orale di formoterolo è escreto nell'urina (principalmente sotto forma di metaboliti) e il rimanente nelle feci. La clearance renale del formoterolo è pari a 150 ml/min.

Popolazioni speciali di pazienti
Compromissione epatica/renale: la farmacocinetica del formoterolo non è stata studiata in pazienti con funzionalità epatica o renale compromessa; tuttavia, poiché il formoterolo è eliminato principalmente mediante metabolismo epatico, è da attendersi un aumento dell'esposizione al farmaco nei pazienti con cirrosi epatica grave.

5.3 Dati preclinici di sicurezza

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

Studi sulla riproduzione nei ratti hanno mostrato effetti dose-dipendenti. La combinazione è stata associata ad una ridotta fertilitá femminile e tossicitá embriofetale. La presenza di beclometasone dipropionato a dosi elevate è stata associata ad una ridotta fertilità femminile, diminuzione del numero degli impianti e tossicità embriofetale. E' noto che la somministrazione di dosi elevate di corticosteroidi negli animali gravidi causa anomalie nello sviluppo fetale, inclusa palatoschisi, e ritardo della crescita intrauterina, ed è probabile che gli effetti osservati con l'associazione beclometasone dipropionato/formoterolo siano dovuti al beclometasone dipropionato. Questi effetti sono stati riscontrati solo ad una elevata esposizione sistemica al metabolita attivo beclometasone-17-monopropionato (più di 200 volte i livelli plasmatici attesi nei pazienti). Inoltre, negli studi sugli animali è stato evidenziato un incremento della durata della gestazione e del parto, un'azione attribuibile ai ben noti effetti tocolitici dei beta$_2$-simpaticomimetici. Questi effetti sono stati notati quando i livelli di formoterolo nel plasma materno erano al di sotto di quelli attesi in pazienti trattati con INUVER.

Studi di genotossicità condotti con l'associazione beclometasone dipropionato/formoterolo non indicano un potenziale mutageno. Non sono

Documento reso disponibile da AIFA il 09/05/2023
Esula dalla competenza dell'AIFA ogni eventuale disputa concernente i diritti di proprietà industriale e la tutela brevettuale dei dati relativi all'AIC dei medicinali e, pertanto, l'Agenzia non può essere ritenuta responsabile in alcun modo di eventuali violazioni da parte del titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio (o titolare AIC).
Agenzia Italiana del Farmaco

stati effettuati studi sulla cancerogenicità con l'associazione proposta. Comunque, i dati sugli animali relativi ai singoli componenti non suggeriscono potenziali rischi di cancerogenicità nell'uomo.

Dati preclinici sul propellente HFA-134a privo di CFC non rivelano particolari rischi per l'uomo sulla base di studi convenzionali di sicurezza farmacologica, tossicitá a dosi ripetute, genotossicitá, potenziale cancerogeno e tossicitá della riproduzione.

6 INFORMAZIONI FARMACEUTICHE

6.1 Elenco degli eccipienti

Norflurano (HFA-134a)
Etanolo anidro
Acido cloridrico

6.2 Incompatibilità

Non pertinente.

6.3 Periodo di validità

21 mesi.

6.4 Precauzioni particolari per la conservazione

Prima della dispensazione al paziente:
Conservare in frigorifero (2°C -8°C) (per un massimo di 18 mesi).
Dopo la dispensazione:
Non conservare a temperature superiori ai 25° C (per un massimo di 3 mesi).
Il contenitore contiene un liquido pressurizzato. Non esporre a temperature piú alte di 50° C. Non forare il contenitore.

6.5 Natura e contenuto del contenitore

La soluzione inalatoria è contenuta in un contenitore pressurizzato in alluminio sigillato con una valvola dosatrice, inserito in un erogatore in polipropilene che incorpora un conta dosi (120 erogazioni) o un indicatore di dosi (180 erogazioni) e un boccaglio ed è provvisto di un cappuccio di protezione in polipropilene.

Ogni confezione contiene:
1 contenitore pressurizzato da 120 erogazioni oppure
2 contenitori pressurizzati da 120 erogazioni ognuno oppure
1 contenitore pressurizzato da 180 erogazioni

È possibile che non tutte le confezioni siano commercializzate.

6.6 Precauzioni particolari per lo smaltimento e la manipolazione

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

Documento reso disponibile da AIFA il 09/05/2023
Esula dalla competenza dell'AIFA ogni eventuale disputa concernente i diritti di proprietà industriale e la tutela brevettuale dei dati relativi all'AIC dei medicinali e, pertanto, l'Agenzia non può essere ritenuta responsabile in alcun modo di eventuali violazioni da parte del titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio (o titolare AIC).
Agenzia Italiana del Farmaco

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

7 TITOLARE DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

CHIESI FARMACEUTICI S.p.A.
Via Palermo 26/A
43122 Parma
Italia

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

037798079 - INUVER 200 microgrammi/6 microgrammi per erogazione soluzione pressurizzata per inalazione 1 contenitore sotto pressione in AL da 120 erogazioni
037798081 - INUVER 200 microgrammi/6 microgrammi per erogazione soluzione pressurizzata per inalazione 2 contenitori sotto pressione in AL da 120 erogazioni ciascuno
037798093 - INUVER 200 microgrammi/6 microgrammi per erogazione soluzione pressurizzata per inalazione 1contenitore sotto pressione in AL da 180 erogazioni

9 DATA DELLA PRIMA AUTORIZZAZIONE/RINNOVO DELL'AUTORIZZAZIONE

Data della prima autorizzazione: Maggio 2016

10 DATA DI REVISIONE DEL TESTO: Marzo 2019

Agenzia Italiana del Farmaco

Documento reso disponibile da AIFA il 09/05/2023
Esula dalla competenza dell'AIFA ogni eventuale disputa concernente i diritti di proprietà industriale e la tutela brevettuale dei dati relativi all'AIC dei medicinali e, pertanto, l'Agenzia non può essere ritenuta responsabile in alcun modo di eventuali violazioni da parte del titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio (o titolare AIC).