

RIASSUNTO DELLE CARATTERISTICHE DEL PRODOTTO

1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE

BECOLEX 5 mg compresse gastroresistenti a rilascio prolungato

2. COMPOSIZIONE QUALITATIVA E QUANTITATIVA

Una compressa contiene:

Principio attivo: beclometasone dipropionato 5 mg

Eccipiente con effetti noti: lattosio monoidrato.

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

3. FORMA FARMACEUTICA

Compresse gastroresistenti a rilascio prolungato.

Compresse ricoperte, rotonde convesse, color bianco avorio.

4. INFORMAZIONI CLINICHE

4.1 Indicazioni terapeutiche

Tattamento della colite ulcerosa in fase attiva di entità lieve o moderata, come trattamento aggiuntivo alla terapia con mesalazina (5-ASA), in pazienti che non rispondono in fase attiva alla mesalazina.

4.2 Posologia e modo di somministrazione

Posologia

Dosaggi raccomandati

Adulti

Una compressa di BECOLEX 5 mg al giorno, da assumere al mattino prima o dopo una colazione leggera.

Sono consigliati cicli di trattamento non superiori a 4 settimane.

Anziani

Non sono necessari aggiustamenti posologici. Tuttavia l'esperienza di BECOLEX compresse nei pazienti anziani è limitata.

Popolazione pediatrica

Non c'è esperienza di BECOLEX nella popolazione pediatrica. BECOLEX compresse non è raccomandato nei bambini.

Modo di somministrazione

Le compresse vanno ingerite intere con un po'd'acqua.

Le compresse non devono essere né frazionate né masticate.

4.3 Controindicazioni

- Ipersensibilità al principio attivo o ad uno qualsiasi degli eccipienti elencati al paragrafo 6.1.
- Infezioni tubercolari, fungine e virali locali.

4.4 Avvertenze speciali e precauzioni d'impiego

Dal momento che non vi sono informazioni in pazienti con grave danno epatico, è sconsigliato il trattamento di questi pazienti con BECOLEX compresse.

Non vi sono informazioni sulla sicurezza di impiego in pazienti con insufficienza epatica o renale, tali pazienti devono pertanto essere trattati con cautela.

Usare cautela nei pazienti con tubercolosi, diabete mellito, ulcera gastroduodenale, ipertensione arteriosa grave, osteoporosi, iposurrenalismo, glaucoma e cataratta.

In caso di infezione intestinale preesistente o sopraggiunta in corso di trattamento, va immediatamente instaurata una adeguata antibiotico-terapia.

Non vi sono informazioni sulla sicurezza clinica di trattamenti di durata superiore a 4 settimane, per cui non è consigliato l'uso del medicinale per trattamenti più prolungati.

Dopo 4 settimane di trattamento è stata osservata una riduzione dei livelli plasmatici di corticosteroidi con una frequenza fino al 25% dei pazienti trattati con BECOLEX compresse 5

mg/die. Questa percentuale è molto più ridotta rispetto a quella osservata in pazienti trattati con corticosteroidi sistemici orali, come prednisolone alla dose di 40 mg/die, che presentano livelli di cortisolo plasmatico al di sotto del normale range (76% dopo 8 settimane di trattamento, dati pubblicati). Questo è dovuto alla ridotta disponibilità sistemica del metabolita attivo B-17 monopropionato dopo somministrazione di BECOLEX compresse 5 mg/die, che è circa il 20% rispetto a quella della somministrazione endovenosa. L'effetto sull'asse ipofisi corticosurrenale si può considerare transitorio e dopo la sospensione del trattamento ci si aspetta un completo ripristino di tale funzionalità; tuttavia, per la mancanza di dati di follow-up dopo il normale periodo di trattamento, si raccomanda una attenta supervisione dei sintomi clinici dei pazienti.

In caso di trattamento prolungato, potrebbero manifestarsi eventi avversi correlati alla soppressione dell'asse ipofisi-corticosurrenale (vedi par. 4.8).

La soppressione dell'asse corticosurrenale può ridurre la risposta allo stress. Nei casi in cui i pazienti sono sottoposti ad interventi chirurgici o ad altre situazioni di stress, si consiglia una terapia supplementare con glucocorticoidi.

Il medicinale contiene lattosio. I pazienti affetti da rari problemi ereditari di intolleranza al galattosio, da deficit totale di lattasi, o da malassorbimento di glucosio-galattosio, non devono assumere questo medicinale.

I pazienti e/o le persone che se ne prendono cura dovrebbero essere avvertiti delle possibili gravi reazioni avverse di tipo psichiatrico che potrebbero insorgere in seguito all'assunzione di steroidi a livello sistemico (vedi par. 4.8). I sintomi generalmente insorgono dopo pochi giorni o settimane dall'inizio del trattamento. I rischi potrebbero essere più alti con dosi elevate in seguito ad una possibile esposizione sistemica (vedi par. 4.5 interazioni farmacocinetiche che possono aumentare il rischio di effetti indesiderati), sebbene i livelli di dose impiegati non consentono di prevedere l'inizio della patologia, il tipo, la severità o la durata delle reazioni.

Molte reazioni avverse scompaiono dopo sia la riduzione della dose sia l'interruzione del trattamento, sebbene uno specifico trattamento potrebbe essere necessario. I pazienti/le persone che se ne prendono cura dovrebbero essere incoraggiati nel chiedere consiglio medico se insorgono sintomi psichiatrici preoccupanti, specialmente se si sospetta uno stato di depressione o pensieri suicidi. I pazienti/le persone che se ne prendono cura dovrebbero essere avvertiti di possibili disturbi psichiatrici che potrebbero insorgere sia durante che immediatamente dopo la riduzione/interruzione del trattamento con steroidi aventi effetti sistemici, sebbene tali reazioni siano state segnalate raramente.

Si deve fare particolare attenzione quando si prende in considerazione l'uso di corticosteroidi con effetti sistemici in pazienti con problemi con una precedente storia di disturbi mentali gravi in loro stessi o nei componenti di primo grado della loro famiglia. Questi includerebbero depressione o una patologia maniaco-depressiva e precedenti psicosi da steroidi.

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

Non sono stati effettuati studi di interazione con BECOLEX compresse.

Dal momento che il beclometasone dipropionato si metabolizza molto rapidamente tramite le esterasi senza coinvolgimento del citocromo P450, beclometasone dipende in misura minore dal metabolismo di CYP3A rispetto ad altri corticosteroidi e, in generale interazioni sono improbabili; tuttavia, poiché non può essere esclusa la possibilità di effetti sistemici con l'utilizzo concomitante di forti inibitori del CYP3A (ad esempio ritonavir, cobicistat), si raccomanda di prestare attenzione e di monitorare adeguatamente l'uso di tali agenti.

BECOLEX compresse negli studi clinici è stato associato al trattamento orale o rettale con mesalazina. Anche se non sono state studiate specifiche interazioni farmacodinamiche, le sperimentazioni cliniche non hanno evidenziato alcun incremento di gravità di eventi avversi dovuto all'associazione di BDP con medicinali a base di mesalazina. Inoltre, in accordo al differente comportamento farmacocinetico dei due farmaci, non si dovrebbero verificare interazioni metaboliche.

4.6 Fertilità, gravidanza e allattamento

Gravidanza

I dati su un numero elevato di gravidanze esposte indicano assenza di effetti indesiderati del beclometasone dipropionato 1 mg/die (per inalazione) sulla gravidanza o sulla salute del neonato. Finora non sono disponibili altri dati epidemiologici di rilievo per somministrazione orale di 5 mg di beclometasone dipropionato.

Elevate dosi di corticosteroidi sistemici per più lunghi periodi possono causare un ritardo nell'accrescimento intrauterino. Studi in animali hanno mostrato tossicità riproduttiva (v. par. 5.3) BECOLEX compresse non deve essere usato durante la gravidanza, se non in caso di assoluta necessità, dopo attenta valutazione del rapporto rischio/beneficio. Si deve monitorare la crescita fetale.

Allattamento

Non è noto se beclometasone dipropionato è escreto nel latte umano. Un rischio per il nascituro/bambino non può essere escluso. Mancando tali informazioni la somministrazione di BECOLEX compresse durante l'allattamento non è raccomandata, se non strettamente necessario, dopo attenta valutazione del rischio/beneficio.

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

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

4.8 Effetti indesiderati

È stato riportato con i corticosteroidi ad effetto sistemico un largo spettro di reazioni psichiatriche inclusi disturbi delle emozioni (come umore irritabile, euforico, depresso e labile e pensieri suicidi), reazioni psicotiche (inclusi mania, delusioni, allucinazioni e peggioramento della schizofrenia), disturbi comportamentali, irritabilità ansia, disturbi del sonno, e disfunzioni cognitive come stati di confusione e amnesia.

Si tratta di reazioni comuni che possono manifestarsi sia negli adulti che nei bambini. Negli adulti la frequenza di reazioni gravi è stata valutata pari al 5-6 %.

Sono stati segnalati effetti psicologici con l'interruzione del trattamento con corticosteroidi, la frequenza non è nota..

Le reazioni avverse rilevate durante gli studi clinici in pazienti trattati con 5 mg di BECOLEX compresse sono state tutte di intensità lieve o moderata e tutte non comuni ($\leq 1/100$ e $>1/1000$).

CLASSE SISTEMICA ORGANICA

EFFETTO INDESIDERATO

Disturbi psichiatrici

Ansietà

Patologie del sistema nervoso

Cefalea, sonnolenza

Patologie gastrointestinali

Nausea, stipsi, dolori addominali

Patologie del sistema muscoloscheletrico e del tessuto connettivo

Crampi muscolari

Patologie dell'apparato riproduttivo e della mammella

Menorragia

Patologie sistemiche e condizioni relative alla sede di somministrazione

Sindrome influenzale, febbre

Durante le sperimentazioni cliniche eseguite con BECOLEX 5 mg compresse, è stata osservata una riduzione del livello di cortisolo plasmatico alla fine delle 4 settimane di trattamento con una frequenza fino al 25% dei pazienti, a cui tuttavia non sono stati associati sintomi clinici.

Tuttavia, bisogna tenere presente che potrebbero verificarsi rari ($\leq 1/1000$ e $>1/10000$) eventi avversi sistemici, in particolar modo per somministrazione di alte dosi per lunghi periodi. Questi potrebbero includere:

CLASSE SISTEMICA ORGANICA

Infezioni e infestazioni

Patologie del sistema emolinfopoietico

Patologie endocrine

Disturbi del metabolismo e della nutrizione

Patologie del sistema nervoso

Patologie dell'occhio

Patologie della cute e del tessuto sottocutaneo

Patologie del sistema muscoloscheletrico e del tessuto connettivo

EFFETTO INDESIDERATO

candidosi del cavo orofaringeo

linfopenia, monocitopenia, granulocitosi

soppressione surrenale, facies lunare

obesità

cefalea, ipertensione intracranica benigna

cataratta, glaucoma

rosacea

osteoporosi

Eventi avversi con frequenza non nota (non può essere definita sulla base dei dati disponibili) sono stati identificati come effetti di rischio della classe dei corticosteroidi:

CLASSE SISTEMICA ORGANICA

EFFETTO INDESIDERATO

*Patologie dell'occhio
anche paragrafo 4.4)*

visione offuscata (vedere

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

Non sono stati riportati casi di sovradosaggio, tuttavia, in caso di assunzione acuta o cronica di una quantità superiore alla dose terapeutica, devono essere messe in atto le seguenti misure:

Acuto

L'ingestione del medicinale a dosi superiori a quella raccomandata può provocare la temporanea soppressione della funzionalità surrenalica. Non sono necessari interventi d'urgenza.

Cronico

È consigliato il monitoraggio della funzionalità surrenalica. Il trattamento dovrebbe essere continuato ad una dose sufficiente ad ottenere il controllo della colite ulcerosa e non superiore.

5. PROPRIETÀ FARMACOLOGICHE

5.1 Proprietà farmacodinamiche

Categoria farmacoterapeutica: corticosteroidi per uso locale

Codice ATC: A07EA07

Meccanismo d'azione ed effetti farmacodinamici

BECOLEX compresse contiene beclometasone dipropionato (BDP) un profarmaco, con debole affinità di legame per il recettore dei glucocorticoidi. BDP è idrolizzato dalle esterasi a metabolita attivo beclometasone-17-monopropionato (B-17-MP), dotato di una elevata attività antinfiammatoria topica, circa 30 volte più potente del BDP. Uno studio scintigrafico in volontari sani con BECOLEX ha dimostrato che le compresse si mantengono integre nel lume gastrico. Nell'intestino tenue le compresse restano integre per un periodo di tempo considerevole (57-118 min.), prima di mostrare segni iniziali di disaggregazione. Il nucleo delle compresse a rilascio prolungato viene eroso gradualmente, con raggiungimento di una completa disaggregazione entro 4-5 ore nel colon prossimale e nell'intestino tenue.

Efficacia e sicurezza clinica

Effetti sull'asse ipofisi-surrenale sono stati valutati in quattro studi clinici ed in uno studio di farmacologia clinica in pazienti con colite ulcerosa. Anche se il livello di cortisolo sierico al mattino risultava influenzato dalla somministrazione di BECOLEX compresse, che ha portato alla soppressione del livello endogeno di cortisolo alla fine del trattamento con una frequenza fino ad un massimo del 25% dei pazienti, non sono state segnalate reazioni avverse correlate ai corticosteroidi durante il limitato periodo di trattamento degli studi clinici. Dal momento che la durata della terapia con BECOLEX compresse non è superiore alle 4 settimane, l'effetto sull'asse ipofisi-cortico-surrenale si può considerare transitorio e ci si aspetta che tale funzionalità sia completamente ripristinata dopo la sospensione del medicinale.

5.2 Proprietà farmacocinetiche

BDP è idrolizzato molto rapidamente per dare il suo metabolita attivo B-17-MP per azione delle esterasi, localizzate principalmente nel fegato e nei tessuti polmonari. Nel siero umano e nel succo intestinale il B-17-MP si forma probabilmente per azione della pancreatina. Si formano anche metaboliti minori inattivi, beclometasone-21-monopropionato (B21MP) e beclometasone (BOH). L'idrolisi di BDP nei fluidi intestinali è stata confermata da uno studio che aveva lo scopo di determinare la quantità di BDP e dei suoi metaboliti nell'effluato ileostomico di pazienti con ileostomia terminale. Per somministrazione intravenosa, il comportamento di BDP e B-17-MP è stato caratterizzato da elevata clearance plasmatica (150 e 120L/h rispettivamente), con un piccolo volume di distribuzione allo steady-state per BDP (20L) ed una più elevata distribuzione tissutale per B-17-MP (424L). L'emivita di eliminazione finale è risultata di 0.5 ore e 2.7 ore per BDP e B-17-MP, rispettivamente. Il legame alle proteine plasmatiche è moderatamente elevato. L'escrezione renale di BDP e dei suoi metaboliti è trascurabile. L'escrezione fecale è la principale via di eliminazione del BDP, soprattutto sotto forma di metaboliti polari.

La farmacocinetica di BDP e del suo metabolita attivo B-17-MP è stata valutata in pazienti con colite ulcerosa dopo dose singola e ripetuta di BECOLEX. I livelli di BDP erano sempre al di sotto del limite di determinazione (<20 pg/ml). La massima concentrazione plasmatica di B-17-MP, ottenuta dopo 2 settimane di trattamento con BECOLEX 5 mg una volta al giorno, era simile, circa 1 ng/ml, alla C_{max} osservata con la dose di 1 mg di BDP somministrato per inalazione. La biodisponibilità sistemica di B-17-MP valutata in confronto ad una dose intravenosa era del 20%.

5.3 Dati preclinici di sicurezza

Studi di tossicità cronica con beclometasone dipropionato hanno dato gli effetti tipici dei glucocorticoidi, dose dipendenti.

Il beclometasone dipropionato non è genotossico e non ha dato segni di cancerogenicità nei ratti.

Studi di tossicità riproduttiva in animali hanno rivelato effetti teratogeni ed embriofetali in topi e conigli ed un'aumentata frequenza di aborti e ritardi di crescita uterina nelle scimmie.

6. INFORMAZIONI FARMACEUTICHE

6.1 Elenco degli eccipienti

Nucleo della compressa

Lattosio monoidrato

Ipromellosa

Cellulosa microcristallina

Amido di mais

Magnesio stearato

Rivestimento della compressa

Macrogol 4000

Copolimero metilmetacrilato dell'acido metacrilico (1:1)
Titanio biossido (E171)
Talco

6.2 Incompatibilità

Non pertinente.

6.3 Periodo di validità

3 anni.

6.4 Precauzioni particolari per la conservazione

Questo medicinale non richiede alcuna particolare precauzione per la conservazione.

6.5 Natura e contenuto del contenitore

Confezione interna: blister in PVC/PVDC/Al/PVDC. Confezione esterna: astuccio in cartoncino stampato.

Confezione di 10 compresse da 5 mg

Confezione di 30 compresse da 5 mg

È possibile che non tutte le confezioni siano commercializzate.

6.6 Precauzioni particolari per lo smaltimento

Nessuna istruzione particolare

7. TITOLARE DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

MASTER PHARMA S.r.l. - Via G. Chiesi, 1 - PARMA - Italia

8. NUMERI DELLE AUTORIZZAZIONI ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

BECOLEX 5 mg compresse gastroresistenti a rilascio prolungato - 10 compresse: 029137027

BECOLEX 5 mg compresse gastroresistenti a rilascio prolungato - 30 compresse: 029137039

9. DATA DELLA PRIMA AUTORIZZAZIONE

4 agosto 2000

10. DATA DI REVISIONE DEL TESTO: