# FICHA TÉCNICA

## 1. NOMBRE DEL MEDICAMENTO

Blocetta 100 microgramos/6 microgramos/pulsación, solución para inhalación en envase a presión

## 2. COMPOSICIÓN CUALITATIVA Y CUANTITATIVA

Cada pulsación contiene:

100 microgramos de dipropionato de beclometasona y 6 microgramos de fumarato de formoterol dihidrato. Esto equivale a una dosis liberada (ex-pulsador) de 84,6 microgramos de dipropionato de beclometasona y 5,0 microgramos de fumarato de formoterol dihidrato.

Excipiente con efecto conocido:

Este medicamento contiene 7 mg de alcohol (alcohol etílico anhidro) por pulsación (ex-válvula).

Para consultar la lista completa de excipientes, ver sección 6.1.

## 3. FORMA FARMACÉUTICA

Solución para inhalación en envase a presión.

El cartucho contiene una solución de incolora a amarillenta.

## 4. DATOS CLÍNICOS

### 4.1. Indicaciones terapéuticas

Blocetta está indicado para pacientes adultos.

Asma

Este medicamento está indicado para el tratamiento habitual del asma cuando resulte apropiado administrar una combinación de fármacos (un corticosteroide y un agonista $\beta_2$ de acción prolongada por vía inhalatoria):

- Pacientes insuficientemente controlados con corticosteroides inhalados y agonistas $\beta_2$ de acción rápida inhalados «a demanda». O bien:
- Pacientes adecuadamente controlados con corticosteroides inhalados y con agonistas $\beta_2$ de acción prolongada.

EPOC

Tratamiento sintomático de pacientes con EPOC grave ($FEV_1$ < 50 % del valor normal previsto) y antecedentes de exacerbaciones repetidas que presentan síntomas significativos a pesar del tratamiento habitual con broncodilatadores de acción prolongada.



MINISTERIO DE SANIDAD, POLITICA SOCIAL E IGUALDAD
Agencia española de medicamentos y productos sanitarios

**4.2. Posología y forma de administración**

**Posología**

***ASMA***

Este medicamento no está destinado al tratamiento inicial del asma. La dosis de los componentes de este medicamento debe ser individualizada y ajustarse a la gravedad de la enfermedad. Esto debe tenerse en cuenta no solo cuando se inicie el tratamiento con una combinación de fármacos, sino también cuando se ajuste la dosis. Si un paciente requiere una combinación de dosis distintas a las que suministra este inhalador combinado, deben prescribírsele dosis apropiadas de agonistas $\beta_2$ y/o corticosteroides en inhaladores separados.

El dipropionato de beclometasona contenido en este medicamento se caracteriza por una distribución de tamaño de partícula extrafina, lo que produce un efecto más potente que las formulaciones de dipropionato de beclometasona con una distribución de tamaño de partícula no extrafina (100 microgramos de dipropionato de beclometasona extrafino de este medicamento equivalen a 250 microgramos de dipropionato de beclometasona de una formulación no extrafina). Por tanto, la dosis diaria total de dipropionato de beclometasona administrada por este medicamento debe ser inferior a la dosis diaria total de dipropionato de beclometasona administrada en una formulación de dipropionato de beclometasona no extrafina.

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

Existen dos enfoques terapéuticos:

**A. Tratamiento de mantenimiento:** este medicamento se utiliza como tratamiento habitual de mantenimiento, y por separado un broncodilatador de acción rápida para su utilización «a demanda».

**B. Tratamiento de mantenimiento y para el alivio de síntomas:** este medicamento se utiliza como tratamiento habitual de mantenimiento y, además, «a demanda» en respuesta a los síntomas del asma.

**A. Tratamiento de mantenimiento**

Debe indicarse a los pacientes que tengan siempre disponible un broncodilatador de acción rápida por separado para poder utilizarlo como medicación de rescate.

***Recomendaciones posológicas para adultos mayores de 18 años:***

- Una o dos inhalaciones dos veces al día.
- La dosis diaria máxima es de 4 inhalaciones.

**B. Tratamiento de mantenimiento y para el alivio de los síntomas**

Los pacientes utilizarn su dosis diaria de mantenimiento de este medicamento y, además, usan este medicamento «a demanda» en respuesta a los síntomas del asma. Debe indicarse a los pacientes que tengan siempre disponible este medicamento como medicación de rescate.



MINISTERIO DE SANIDAD, POLITICA SOCIAL E IGUALDAD
Agencia española de medicamentos y productos sanitarios

El uso de este medicamento como tratamiento de mantenimiento y de alivio de los síntomas debería considerarse especialmente en pacientes con:

– Asma no plenamente controlada y con necesidad de utilizar medicación de rescate.
– Exacerbaciones del asma en el pasado que requirieron intervención médica.

Es necesaria una estricta supervisión médica para detectar posibles efectos adversos relacionados con la dosis en los pacientes que suelen realizar un número elevado de inhalaciones «a demanda» de este medicamento.

***Recomendaciones posológicas para adultos mayores de 18 años:***

La dosis de mantenimiento recomendada es una inhalación dos veces al día (una inhalación por la mañana y una inhalación por la noche).

Los pacientes deben realizar una inhalación adicional «a demanda» en respuesta a los síntomas. Si los síntomas no desaparecen al cabo de unos minutos, deberá realizarse una inhalación adicional.

**La dosis diaria máxima es de 8 inhalaciones.**

A los pacientes que cada día requieran inhalaciones de rescate frecuentes, se les debe recomendar encarecidamente que consulten a su médico. Deben someterse a una nueva valoración del asma y se reconsiderará el tratamiento de mantenimiento que utilizan.

***Recomendaciones posológicas para niños y adolescentes menores de 18 años:***

**La seguridad y la eficacia de este medicamento no se han establecido en niños y adolescentes menores de 18 años. Los datos disponibles sobre este medicamento en niños de 5 a 11 años y en adolescentes de 12 a 17 años se describen en las secciones 4.8, 5.1 y 5.2, pero no se puede hacer ninguna recomendación posológica.**

El médico debe evaluar periódicamente a los pacientes para comprobar que la dosis administrada de este medicamento siga siendo óptima y únicamente se modifique por prescripción médica. La dosis debe ajustarse a la dosis mínima que permita mantener un control eficaz de los síntomas. Cuando se consigue mantener el control de los síntomas con la dosis mínima recomendada, el siguiente paso sería probar con un corticosteroide inhalado en monoterapia.

Debe advertirse a los pacientes que tomen este medicamento todos los días, incluso cuando no presenten síntomas.

***EPOC***

***Recomendaciones posológicas para adultos mayores de 18 años:***

Dos inhalaciones dos veces al día.

*Grupos especiales de pacientes:*



MINISTERIO DE SANIDAD, POLITICA SOCIAL E IGUALDAD
Agencia española de medicamentos y productos sanitarios

No es necesario ajustar la dosis en pacientes de edad avanzada. No se dispone de datos sobre el uso de este medicamento en pacientes con insuficiencia hepática o renal (ver sección 5.2).

Forma de administración

Para uso por vía inhalatoria.

Para garantizar la correcta administración del medicamento, el médico u otro profesional sanitario deberá indicar al paciente la manera adecuada de utilizar el inhalador. Es fundamental utilizar correctamente el inhalador dosificador en envase a presión para que el tratamiento sea satisfactorio. Debe indicarse al paciente que lea atentamente el prospecto y siga en todo momento las instrucciones de uso que proporciona.

El inhalador Blocetta posee un contador de dosis en la presentación de 120 pulsaciones y un indicador de dosis en la de 180 pulsaciones, que están situados en la parte posterior y muestran cuántas dosis quedan. En la presentación de 120 dosis, cada vez que el paciente presiona el cartucho se libera una pulverización del medicamentoy el contador resta una dosis. En la presentación de 180 dosis, el contador realiza un pequeño giro cada vez que el paciente presiona el cartucho, de modo que el número de inhalaciones restantes se muestra en intervalos de 20. Debe advertirse a los pacientes que el número de pulverizaciones restantes indicado por el contador puede disminuir si el inhalador sufre una caída.

Comprobación del inhalador

Antes de utilizar el inhalador por primera vez, o si no se ha utilizado durante 14 días o más, el paciente debe realizar una pulverización al aire para garantizar su correcto funcionamiento.

Tras la comprobación del inhalador por primera vez, el contador debe indicar 120 o 180.

Siempre que sea posible, el paciente deben estar de pie o sentado en posición erguida al inhalar.

Uso del inhalador

Si el inhalador ha estado expuesto a condiciones de frío intenso, el paciente debe calentarlo con las manos durante unos minutos antes de utilizarlo. El inhalador no debe calentarse nunca por medios artificiales.

1. El paciente debe retirar la tapa protectora de la boquilla y comprobar que la boquilla esté limpia y libre de polvo, suciedad o partículas extrañas.
2. El paciente debe espirar tan lenta y profundamente como sea posible.
3. El paciente debe mantener el cartucho en posición vertical, con el cuerpo del cartucho hacia arriba, y colocar los labios alrededor de la boquilla sin morderla.
4. Al mismo tiempo, el paciente debe inspirar lenta y profundamente por la boca. Al comenzar a inspirar, debe presionar la parte superior del inhalador para liberar una pulverización.
5. A continuación, el paciente debe contener la respiración durante tanto tiempo como pueda y, finalmente, retirar el inhalador de la boca y espirar lentamente. El paciente no debe expulsar el aire dentro del inhalador.

Para realizar otra inhalación, el paciente debe mantener el inhalador en posición vertical durante aproximadamente medio minuto y repetir los pasos del 2 al 5.

IMPORTANTE: los pasos del 2 al 5 no deben realizarse demasiado rápido.



MINISTERIO DE SANIDAD, POLITICA SOCIAL E IGUALDAD
Agencia española de medicamentos y productos sanitarios

Después de utilizar el inhalador, el paciente debe cerrarlo con la tapa protectora y revisar el contador de dosis o el indicador de dosis.

Debe advertirse al paciente que debe adquirir un nuevo inhalador cuando el contador o indicador de dosis marque 20. Debe dejar de utilizar el inhalador cuando el contador marque 0, ya que las pulverizaciones que queden en el inhalador pueden no ser suficientes para administrar una dosis completa. En ese momento, debe comenzar a utilizar un nuevo inhalador.

Si se observa una especie de neblina tras la inhalación, ya sea en el inhalador o saliendo por los lados de la boca, deberá repetirse el procedimiento a partir del paso 2.

A los pacientes con poca fuerza en las manos puede resultarles más fácil sujetar el inhalador con ambas manos. Para ello, los dos dedos índices deben colocarse en la parte superior del cartucho del inhalador y los dos pulgares en la base del inhalador.
El paciente debe enjuagarse la boca o hacer gárgaras con agua, o bien cepillarse los dientes, después de realizar una inhalación (ver sección 4.4).

El cartucho contiene un líquido a presión. Debe advertirse a los pacientes que no expongan el cartucho a temperaturas superiores a 50 °C ni lo perforen bajo ninguna circunstancia.

Limpieza

Debe indicarse a los pacientes que lean detenidamente el prospecto para obtener instrucciones sobre cómo limpiar el inhalador. Para proceder a la limpieza periódica del inhalador, debe retirarse la tapa protectora de la boquilla y limpiar la parte exterior e interior de la boquilla con un paño seco. **No debe retirar el cartucho del pulsador ni utilizar agua u otros líquidos para limpiar la boquilla.**

Los pacientes que encuentren dificultad para sincronizar la pulsación del inhalador con la inspiración, pueden utilizar el cámara espaciadora AeroChamber Plus®. El médico, farmacéutico o enfermero proporcionará a los pacientes instrucciones para el uso y cuidado apropiados del inhalador y el espaciador y comproba la técnica empleada para garantizar una administración óptima del fármaco inhalado en los pulmones. Los pacientes que utilicen la cámara espaciadora AeroChamber Plus® pueden conseguir una administración óptima mediante una respiración continua, lenta y profunda a través del espaciador, sin retraso entre la pulsación y la inhalación.

## 4.3. Contraindicaciones

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

## 4.4. Advertencias y precauciones especiales de empleo

Este medicamento debe utilizarse con precaución (lo que puede incluir seguimiento médico) en pacientes con arritmias cardiacas, especialmente con bloqueo auriculoventricular de tercer grado y taquiarritmias (frecuencia cardiaca acelerada y/o irregular), estenosis aórtica subvalvular idiopática, miocardiopatía hipertrófica obstructiva, cardiopatía grave (en especial, infarto agudo de miocardio, cardiopatía isquémica e insuficiencia cardiaca congestiva), vasculopatías oclusivas (en especial, arteriosclerosis), hipertensión arterial y aneurisma. Asimismo, debe tenerse precaución al tratar a pacientes con prolongación del intervalo



MINISTERIO DE SANIDAD, POLITICA SOCIAL E IGUALDAD
Agencia española de medicamentos y productos sanitarios

QTc conocida o sospechada, ya sea congénita o inducida por fármacos (QTc > 0,44 segundos). El formoterol por sí solo puede inducir la prolongación del intervalo QTc.

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

El tratamiento con agonistas $\beta_2$ puede producir una hipopotasemia potencialmente grave. Se recomienda especial precaución en casos de asma grave, ya que este efecto puede verse potenciado por la hipoxia. La hipopotasemia también puede verse potenciada por el tratamiento concomitante con otros medicamentos que pueden inducir hipopotasemia, como derivados de xantina, esteroides y diuréticos (ver sección 4.5). También se recomienda precaución en caso de asma inestable cuando se utilicen varios broncodilatadores como medicación de rescate. En estos casos, se recomienda efectuar un seguimiento de los niveles séricos de potasio.

La inhalación de formoterol puede provocar un aumento de la glucemia. Por tanto, en pacientes con diabetes este parámetro debe someterse a un estricto seguimiento.

Si se prevé aplicar anestesia con anestésicos halogenados, es preciso garantizar que no se haya administrado este medicamento durante al menos las 12 horas previas al inicio de la anestesia, ya que existe riesgo de arritmias cardiacas.

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

Se recomienda no interrumpir bruscamente el tratamiento con este medicamento.

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

Los pacientes no deben iniciar el tratamiento con beclometasona/formoterol durante una exacerbación o un empeoramiento significativo o agudo del asma. Durante el tratamiento con este medicamento pueden producirse acontecimientos adversos graves relacionados con el asma y exacerbaciones. Debe indicarse a los pacientes que continúen con el tratamiento y, en caso de que los síntomas del asma sigan siendo incontrolados o empeoren tras iniciar el tratamiento con este medicamento, soliciten atención médica.

Tal como sucede con otros tratamientos por vía inhalatoria, puede producirse un broncoespasmo paradójico tras una inhalación, con un aumento inmediato de las sibilancias y la frecuencia respiratoria. Estos síntomas deben tratarse de inmediato con un broncodilatador de acción rápida por vía inhalatoria. En tal caso, debe interrumpirse inmediatamente el tratamiento con este medicamento, examinar al paciente y, si es necesario, prescribir un tratamiento alternativo.

Beclometasona/formoterol no debe utilizarse como tratamiento de primera elección para el asma.



MINISTERIO DE SANIDAD, POLITICA SOCIAL E IGUALDAD
Agencia española de medicamentos y productos sanitarios

Para el tratamiento de los ataques agudos de asma, debe indicarse a los pacientes que tengan siempre disponible un broncodilatador de acción rápida, ya sea beclometasona/formoterol (en el caso de pacientes que usen este medicamento para terapia de mantenimiento y para el alivio de los síntomas) u otro broncodilatador de acción rápida (en el caso de pacientes que usen este medicamento para terapia de mantenimiento únicamente).

Debe recordarse a los pacientes que utilicen este medicamento diariamente según la prescripción, incluso cuando no presenten síntomas. Las inhalaciones de este medicamento para el alivio de síntomas deben realizarse en respuesta a los síntomas del asma pero no están destinadas a un uso preventivo habitual, por ejemplo antes de hacer ejercicio. Para este tipo de uso, debe considerarse la administración de un broncodilatador de acción rápida por separado.

Una vez los síntomas del asma estén controlados, puede considerarse la reducción gradual de la dosis de este medicamento. Es importante que los pacientes se sometan a revisiones periódicas conforme vayan reduciendo el tratamiento. Debe utilizarse la dosis mínima eficaz de este medicamento (ver también sección 4.2).

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

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

Los resultados farmacocinéticos a dosis única (ver sección 5.2) han demostrado que el uso de este medicamento con la cámara espaciadora AeroChamber Plus®, en comparación con el uso del inhalador estándar, no aumenta la exposición sistémica total a formoterol y reduce la exposición sistémica a 17-monopropionato de beclometasona, mientras que se produce un incremento del dipropionato de beclometasona inalterado que alcanza la circulación sistémica desde el pulmón; sin embargo, como la exposición sistémica total a dipropionato de beclometasona más su metabolito activo no cambia, el riesgo de efectos sistémicos no aumenta cuando se utiliza este medicamento con dicha cámara espaciadora.

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

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



MINISTERIO DE SANIDAD, POLITICA SOCIAL E IGUALDAD
Agencia española de medicamentos y productos sanitarios

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

Neumonía en pacientes con EPOC

Se ha observado un aumento en la incidencia de neumonía, incluidas neumonías que requieren hospitalización, en pacientes con EPOC que reciben corticosteroides inhalados. Existe alguna evidencia de un mayor riesgo de neumonía al aumentar la dosis de esteroides, pero no se ha demostrado de manera concluyente en todos los estudios. No hay evidencia clínica concluyente que indique diferencias intraclase en cuanto a la magnitud del riesgo de neumonía entre los diferentes corticosteroides inhalados. Los médicos deben permanecer vigilantes ante el posible desarrollo de neumonía en pacientes con EPOC, ya que las características clínicas de estas infecciones se superponen con los síntomas de las exacerbaciones de EPOC. Los factores de riesgo de neumonía en pacientes con EPOC son los siguientes: tabaquismo habitual, edad avanzada, bajo índice de masa corporal (IMC) y EPOC grave.

Este medicamento contiene 7 mg de alcohol (etanol) en cada pulsación, lo que equivale a 0,20 mg/kg por dosis de dos pulsaciones. La cantidad de alcohol en dos pulsaciones de este medicamento equivale a menos de 1 ml de vino o cerveza.

La pequeña cantidad de alcohol que contiene este medicamento no produce ningún efecto perceptible.

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

Alteraciones de la visión

Pueden producirse alteraciones visuales con el uso de corticosteroides sistémicos y tópicos. Si un paciente presenta síntomas como visión borrosa u otras alteraciones visuales, debe considerarse su derivación a un oftalmólogo para evaluar las posibles causas. Estas pueden ser cataratas, glaucoma o enfermedades raras como coriorretinopatía serosa central (CSCR), que se han notificado tras el uso de corticosteroides sistémicos y tópicos.

**4.5. Interacción con otros medicamentos y otras formas de interacción**

Interacciones farmacocinéticas

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

La beclometasona es menos dependiente del metabolismo del CYP3A que otros corticosteroides y, en general, las interacciones son poco probables; sin embargo, no puede descartarse la posibilidad de que se produzcan efectos sistémicos con el uso concomitante de inhibidores potentes del CYP3A (por ejemplo,



MINISTERIO DE SANIDAD, POLITICA SOCIAL E IGUALDAD
Agencia española de medicamentos y productos sanitarios

ritonavir, cobicistat) y, por tanto, se recomienda precaución y un control adecuado cuando se utilicen estos fármacos.

Interacciones farmacodinámicas

No deben utilizarse betabloqueantes (incluidos los colirios) en pacientes con asma. Si es necesario administrar betabloqueantes por razones imperativas, el efecto del formoterol disminuirá o desaparecerá.

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

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

Asimismo, la levodopa, la levotiroxina, la oxitocina y el alcohol pueden reducir la tolerancia cardiaca a los fármacos $\beta_2$-simpaticomiméticos.

El tratamiento concomitante con inhibidores de la monoaminooxidasa, incluidos los fármacos con propiedades similares, como la furazolidona y la procarbazina, puede provocar reacciones de hipertensión.

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

El tratamiento concomitante con derivados de la xantina, esteroides o diuréticos puede potenciar un posible efecto hipopotasémico de los agonistas $\beta_2$ (ver sección 4.4). La hipopotasemia puede aumentar la predisposición a sufrir arritmias en pacientes tratados con glucósidos digitálicos.

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

**4.6. Fertilidad, embarazo y lactancia**

No hay experiencia ni datos de seguridad en humanos durante el embarazo o la lactancia con respecto al propelente norflurano (HFA-134a). Sin embargo, los estudios en animales sobre el efecto del norflurano (HFA-134a) en la función reproductora y en el desarrollo embriofetal no han puesto de manifiesto efectos adversos clínicamente relevantes.

Embarazo

No hay datos clínicos relevantes sobre el uso de este medicamento en mujeres embarazadas.

En estudios realizados con animales que utilizaron una combinación de dipropionato de beclometasona y formoterol, se evidenció toxicidad para la reproducción tras una elevada exposición sistémica (ver sección 5.3, «Datos preclínicos sobre seguridad»). Debido a las acciones tocolíticas de los $\beta_2$-simpaticomiméticos, se requiere una especial precaución en la fase previa al parto. No se recomienda la administración de



MINISTERIO DE SANIDAD, POLITICA SOCIAL E IGUALDAD
Agencia española de medicamentos y productos sanitarios

formoterol durante el embarazo y, en especial, al final del embarazo o durante el parto, salvo que no exista otra alternativa establecida (más segura).

Beclometasona/formoterol solo debe utilizarse durante el embarazo cuando los beneficios previstos superen los posibles riesgos.

Lactancia

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

Aunque no se dispone de datos de estudios en animales, es razonable suponer que el dipropionato de beclometasona se excreta en la leche, tal como sucede con otros corticosteroides.

Aunque se desconoce si el formoterol pasa a la leche materna en humanos, se ha detectado en la leche de animales en periodo de lactancia.

La administración de este medicamento a mujeres en periodo de lactancia debe considerarse únicamente cuando los beneficios previstos superen los posibles riesgos.

Se debe decidir si es necesario interrumpir la lactancia o interrumpir el tratamiento tras consideran el beneficio de la lactancia para el niño y el beneficio del tratamiento para la madre.

Fertilidad

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

**4.7. Efectos sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas**

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

**4.8. Reacciones adversas**

Dado que este medicamento contiene dipropionato de beclometasona y fumarato de formoterol dihidrato, se puede esperar que se produzcan reacciones adversas del tipo y la gravedad atribuibles a cada uno de los compuestos. No se han observado reacciones adversas adicionales tras la administración simultánea de los dos compuestos. A continuación, se indican las reacciones adversas que se han asociado con la combinación a dosis fijas del dipropionato de beclometasona y el formoterol (Blocetta) y con los compuestos por separado, ordenadas según la clasificación por órganos y sistemas de MedDRA. Las frecuencias se definen del siguiente modo: muy frecuentes (≥ 1/10), frecuentes (≥ 1/100 a < 1/10), poco frecuentes (≥ 1/1000 a < 1/100), raras (≥ 1/10 000 a < 1/1000), muy raras (< 1/10 000) y frecuencia no conocida (no puede estimarse a partir de los datos disponibles).

Las reacciones adversas frecuentes y poco frecuentes se han obtenido a partir de ensayos clínicos con pacientes asmáticos y con EPOC.



MINISTERIO DE SANIDAD, POLITICA SOCIAL E IGUALDAD
Agencia española de medicamentos y productos sanitarios

| Clasificación por órganos y sistemas | Reacción adversa | Frecuencia |
|---|---|---|
| Infecciones e infestaciones | Faringitis, candidiasis oral, neumonía* | Frecuentes |
| | Gripe, infección fúngica oral, candidiasis orofaríngea, candidiasis esofágica, candidiasis vulvovaginal, gastroenteritis, sinusitis, rinitis | Poco frecuentes |
| Trastornos de la sangre y del sistema linfático | Granulocitopenia | Poco frecuentes |
| | Trombocitopenia | Muy raras |
| Trastornos del sistema inmunológico | Dermatitis alérgica | Poco frecuentes |
| | Reacciones de hipersensibilidad, como eritema y edema labial, facial, ocular y faríngeo | Muy raras |
| Trastornos endocrinos | Supresión suprarrenal | Muy raras |
| Trastornos del metabolismo y de la nutrición | Hipopotasemia, hiperglucemia | Poco frecuentes |
| Trastornos psiquiátricos | Inquietud | Poco frecuentes |
| | Hiperactividad psicomotora, alteraciones del sueño, ansiedad, depresión, agresividad, cambios del comportamiento (especialmente en niños) | Frecuencia no conocida |
| Trastornos del sistema nervioso | Cefalea | Frecuentes |
| | Temblores, mareo | Poco frecuentes |
| Trastornos oculares | Glaucoma, cataratas | Muy raras |
| | Visión borrosa (ver también sección 4.4) | Frecuencia no conocida |
| Trastornos del oído y del laberinto | Otosalpingitis | Poco frecuentes |
| Trastornos cardiacos | Palpitaciones, prolongación del intervalo QT corregido en el electrocardiograma, alteraciones electrocardiográficas, taquicardia, taquiarritmia, fibrilación auricular* | Poco frecuentes |
| | Extrasístoles ventriculares, angina de pecho | Raras |
| Trastornos vasculares | Hiperemia, rubor | Poco frecuentes |
| Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos | Disfonía | Frecuentes |
| | Tos, tos productiva, irritación de garganta, crisis asmática | Poco frecuentes |
| | Broncoespasmo paradójico | Raras |
| | Disnea, exacerbación del asma | Muy raras |
| Trastornos gastrointestinales: | Diarrea, sequedad de boca, dispepsia, disfagia, sensación de quemazón en los labios, náuseas, disgeusia | Poco frecuentes |
| Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo | Prurito, erupción, hiperhidrosis, urticaria | Poco frecuentes |
| | Angioedema | Raras |
| Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conjuntivo | Espasmos musculares, mialgia | Poco frecuentes |
| | Retraso del crecimiento en niños y adolescentes | Muy raras |
| Trastornos renales y urinarios | Nefritis | Raras |
| Trastornos generales y alteraciones en el lugar de administración | Edema periférico | Muy raras |



MINISTERIO DE SANIDAD, POLITICA SOCIAL E IGUALDAD
Agencia española de medicamentos y productos sanitarios

| | | |
|---|---|---|
| Exploraciones complementarias | Aumento de la proteína C-reactiva, aumento del recuento de plaquetas, aumento de los ácidos grasos libres, aumento de la insulina en sangre, aumento de los cuerpos cetónicos en sangre, disminución del cortisol en sangre* | Poco frecuentes |
| | Aumento de la presión arterial, disminución de la presión arterial | Raras |
| | Disminución de la densidad ósea | Muy raras |

* En un ensayo clínico pivotal en pacientes con EPOC, se notificó un caso no grave de neumonía en un paciente tratado con dipropionato de beclometasona/formoterol 100/6. Otras reacciones adversas que se observaron con dipropionato de beclometasona/formoterol 100/6 en ensayos clínicos sobre EPOC fueron las siguientes: disminución del nivel de cortisol en sangre y fibrilación auricular.

Al igual que sucede con otros tratamientos por vía inhalatoria, puede producirse broncoespasmo paradójico (ver sección 4.4, «Advertencias y precauciones especiales de empleo»).

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

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

La disfonía y la candidiasis pueden aliviarse haciendo gárgaras o enjuagando la boca con agua, o bien cepillando los dientes después de utilizar el producto. La candidiasis sintomática puede tratarse mediante antifúngicos tópicos, sin necesidad de interrumpir el tratamiento con este medicamento.

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

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

Población pediátrica

En un estudio de 12 semanas en pacientes adolescentes con asma, el perfil de seguridad de un medicamento que contenía dipropionato de beclometasona y formoterol no fue diferente al del dipropionato de beclometasona en monoterapia.

Una formulación pediátrica experimental de dipropionato de beclometasona y fumarato de formoterol (50/6 microgramos por pulsación), administrada a niños con asma de 5 a 11 años durante un periodo de tratamiento de 12 semanas, presentó un perfil de seguridad similar al de los fármacos aprobados y comercializados por separado, formoterol y dipropionato de beclometasona administrados.

Sin embargo, la misma formulación pediátrica de dipropionato de beclometasona y fumarato de formoterol 50/6 microgramos, administrada a niños con asma de 5 a 11 años durante 2 semanas, no demostró no inferioridad con respecto a la combinación por separado de los fármacos comercializados formoterol y



MINISTERIO DE SANIDAD, POLITICA SOCIAL E IGUALDAD
Agencia española de medicamentos y productos sanitarios

dipropionato de beclometasona utilizados por separado en términos de la tasa de crecimiento de la parte inferior de las piernas.

**Notificación de sospechas de reacciones adversas**

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

### 4.9. Sobredosis

Se han estudiado dosis inhaladas de dipropionato de beclometasona/formoterol 100/6, con hasta doce pulsaciones acumuladas (en total, 1 200 microgramos de dipropionato de beclometasona y 72 microgramos de formoterol), en pacientes asmáticos. Los tratamientos acumulados no provocaron ningún efecto anómalo en las constantes vitales y no se registraron acontecimientos adversos graves ni moderados.

Las dosis excesivas de formoterol pueden producir efectos típicos de los agonistas $\beta_2$-adrenérgicos: náuseas, vómitos, cefalea, temblores, somnolencia, palpitaciones, taquicardia, arritmias ventriculares, prolongación del intervalo QTc, acidosis metabólica, hipopotasemia e hiperglucemia.

En caso de sobredosis de formoterol, está indicado realizar un tratamiento de soporte y sintomático. Los casos graves deben ser hospitalizados. Puede considerarse el uso de betabloqueantes cardioselectivos, pero únicamente con extrema precaución, ya que el uso de estos fármacos puede provocar broncoespasmo. Es necesario efectuar un seguimiento de los niveles de potasio en suero.

La inhalación aguda de dipropionato de beclometasona en dosis superiores a las recomendadas puede provocar una supresión temporal de la función suprarrenal. Esta situación no requiere ninguna acción de emergencia, ya que la función suprarrenal se recupera al cabo de unos días, tal como puede verificarse con las mediciones de cortisol plasmático. En estos pacientes, debe continuarse el tratamiento a una dosis suficiente para controlar el asma.

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

## 5. PROPIEDADES FARMACOLÓGICAS

### 5.1. Propiedades farmacodinámicas

Grupo farmacoterapéutico: fármacos para enfermedades obstructivas de las vías respiratorias; adrenérgicos, inhalatorios

Código ATC: R03 AK08.

Mecanismo de acción y efectos farmacodinámicos



MINISTERIO DE SANIDAD, POLITICA SOCIAL E IGUALDAD
Agencia española de medicamentos y productos sanitarios

Este medicamento contiene dipropionato de beclometasona y formoterol. Estos dos principios activos presentan dos mecanismos de acción diferentes. Al igual que con otras combinaciones de corticosteroides y agonistas $\beta_2$ por vía inhalatoria, se observan efectos aditivos con respecto a la reducción de las exacerbaciones asmáticas.

***Dipropionato de beclometasona***

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

***Formoterol***

El formoterol es un agonista $\beta_2$-adrenérgico selectivo que relaja el músculo liso bronquial en pacientes con obstrucción reversible de las vías respiratorias. El efecto broncodilatador se inicia rápidamente (1-3 minutos tras la inhalación) y se mantiene hasta 12 horas después de la inhalación de una sola dosis.

**ASMA**

*Eficacia clínica del tratamiento de mantenimiento con dipropionato de beclometasona y formoterol*

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

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

*Eficacia clínica del tratamiento de mantenimiento y de alivio de síntomas con dipropionato de beclometasona y formoterol*

En un estudio de grupos paralelos de 48 semanas de duración que incluyó a 1 701 pacientes con asma, la eficacia de la combinación de dipropionato de beclometasona y formoterol administrada como tratamiento de mantenimiento (1 inhalación 2 v/d) y para el alivio de síntomas (hasta 8 inhalaciones diarias en total) se comparó con la de la combinación de dipropionato de beclometasona y formoterol administrada como tratamiento de mantenimiento (1 inhalación 2 v/d) más salbutamol «a demanda», en pacientes adultos con asma de moderada a grave no controlada. Los resultados demostraron que la combinación de dipropionato de beclometasona y formoterol utilizada como terapia de mantenimiento y para el alivio de síntomas prolongó de forma significativa el tiempo hasta la primera exacerbación grave (*) en comparación con la combinación fija de dipropionato de beclometasona y formoterol utilizada como tratamiento de mantenimiento más salbutamol «a demanda» ($p < 0,001$ para las poblaciones PP y por ITT). La tasa de exacerbaciones graves del asma por paciente/año disminuyó significativamente en el grupo que recibió el tratamiento de mantenimiento y para el alivio de síntomas con respecto al grupo de salbutamol: 0,1476 frente a 0,2239, respectivamente (reducción estadísticamente significativa: $p < 0,001$). Los pacientes del grupo de mantenimiento y para el alivio de síntomas con dipropionato de beclometasona/formoterol alcanzaron una mejoría clínicamente significativa del control del asma. La cantidad media de inhalaciones/día de la medicación de rescate y la proporción de pacientes que utilizaron medicación de rescate disminuyeron de una forma similar en ambos grupos.



MINISTERIO DE SANIDAD, POLITICA SOCIAL E IGUALDAD
Agencia española de medicamentos y productos sanitarios

Nota:* Las exacerbaciones graves se definieron como un deterioro del asma que requirió hospitalización o tratamiento en urgencias o bien la administración de esteroides sistémicos durante más de 3 días.

En otro estudio clínico, una dosis única de la combinación fija de dipropionato de beclometasona y formoterol 100/6 microgramos produjo una rápida broncodilatación y un alivio rápido de los síntomas de disnea, efectos similares a los obtenidos con salbutamol 200 microgramos/dosis en pacientes asmáticos al inducir broncoconstricción mediante provocación con metacolina.

***Población pediátrica***

En un estudio de 12 semanas en pacientes adolescentes con asma, la combinación de dipropionato de beclometasona/formoterol 100/6 microgramos no fue superior al dipropionato de beclometasona en monoterapia ni en términos de los parámetros de la función pulmonar (variable principal: cambio desde el valor basal del PEF matutino predosis) ni con respecto a las variables de eficacia secundarias ni tampoco en las mediciones de los resultados clínicos.

El efecto broncodilatador de una dosis única de dipropionato de beclometasona/formoterol de una formulación pediátrica experimental de dipropionato de beclometasona y fumarato de formoterol 50/6 microgramos por pulsación, administrada con la cámara espaciadora AeroChamber Plus a niños asmáticos de 5 a 11 años, se evaluó comparándolo con el de la combinación por separado de los medicamentos comercializados de dipropionato de beclometasona y fumarato de formoterol. La no inferioridad de dipropionato de beclometasona/formoterol 50/6 con respecto a la combinación por separado se demostró en términos del FEV1 medio evaluado durante las 12 horas posteriores a la administración matutina, ya que el límite de confianza inferior (IC del 95 %) de la diferencia de medias ajustadas fue de –0,047 l, un valor superior al límite de no inferioridad previsto de –0,1 l.

Con la formulación pediátrica de beclometasona dipropionato/formoterol 50/6 microgramos por pulsación, administrada mediante cámara AeroChamber Plus a niños asmáticos de 5 a 11 años durante un periodo de tratamiento de 12 semanas, esta combinación de beclometasona dipropionato y formoterol no demostró superioridad frente a la beclometasona dipropionato en monoterapia y no pudo demostrar no inferioridad frente a la combinación libre de los componenete por separado, dipropionato de beclometasona y fumarato de formoterol en términos de los parámetros de la función pulmonar (variable principal: cambio en el FEV1 matutino predosis).

**EPOC**

En dos estudios de 48 semanas, se evaluaron los efectos en la función pulmonar y en la tasa de exacerbación (definida como ciclos de esteroides orales y/o tandas de antibióticos y/o hospitalizaciones) en pacientes con EPOC grave (30 % < $FEV_1$ < 50 %).

Un ensayo pivotal mostró una mejoría significativa de la función pulmonar (cambio en la variable principal en el $FEV_1$ predosis) con respecto al formoterol después de 12 semanas de tratamiento (diferencia de medias ajustadas entre la combinación fija y el formoterol: 69 ml), así como en cada una de las visitas clínicas durante todo el periodo de tratamiento (48 semanas). Este estudio demostró que el número medio de exacerbaciones por paciente/año (tasa de exacerbaciones, variable coprincipal) disminuyó de forma estadísticamente significativa con la combinación fija en comparación con el tratamiento mediante formoterol (tasa media ajustada de 0,80 frente a 1,12 en el grupo de formoterol; cociente ajustado de 0,72, p < 0,001) durante un periodo de tratamiento de 48 semanas en un total de 1 199 pacientes con EPOC



MINISTERIO DE SANIDAD, POLITICA SOCIAL E IGUALDAD
Agencia española de medicamentos y productos sanitarios

grave. Además, la combinación fija de dipropionato de beclometasona y formoterol prolongó de forma estadísticamente significativa el tiempo hasta la primera exacerbación en comparación con el formoterol. También se confirmó la superioridad del fármaco que contiene dipropionato de beclometasona y formoterol con respecto al formoterol en términos de la tasa de exacerbaciones en subgrupos de pacientes que tomaban o no bromuro de tiotropio (alrededor del 50 % en cada grupo de tratamiento) como medicación concomitante.

El otro ensayo pivotal, que fue un estudio aleatorizado de grupos paralelos, con tres brazos y 718 pacientes, confirmó la superioridad de la combinación fija de dipropionato de beclometasona y formoterol frente al tratamiento con formoterol en términos del cambio en el $FEV_1$ predosis al final del tratamiento (48 semanas) y demostró la no inferioridad de la combinación fija de dipropionato de beclometasona y formoterol con respecto a la combinación a dosis fijas de budesonida/formoterol en términos del mismo parámetro.

**5.2. Propiedades farmacocinéticas**

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

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

En el caso del formoterol, la concentración plasmática máxima fue similar con la administración de la combinación a dosis fijas y con la combinación de ambos fármacos por separado, mientras que la exposición sistémica fue ligeramente mayor con la administración de dipropionato de beclometasona/formoterol que con la combinación de los dos fármacos por separado.

No se evidenciaron interacciones farmacocinéticas ni farmacodinámicas (sistémicas) entre el dipropionato de beclometasona y el formoterol.

El uso de la cámara espaciadora Aerochamber Plus® aumentó la administración a los pulmones del metabolito activo del dipropionato de beclometasona (17-monopropionato de beclometasona) y de formoterol en un 41 % y un 45 %, respectivamente, en comparación con el uso del inhalador sin espaciador en un estudio realizado con voluntarios sanos. La exposición sistémica total no varió en el caso del formoterol, disminuyó un 10 % para el 17-monopropionato de beclometasona y aumentó para el dipropionato de beclometasona inalterado.

Un estudio sobre depósito pulmonar realizado en pacientes con EPOC estable, voluntarios sanos y pacientes asmáticos demostró que, por término medio, el 33 % de la dosis nominal se deposita en el pulmón en los pacientes con EPOC, frente a un 34 % en sujetos sanos y un 31 % en pacientes asmáticos. Las exposiciones plasmáticas a 17-monopropionato de beclometasona y a formoterol fueron similares en



MINISTERIO DE SANIDAD, POLITICA SOCIAL E IGUALDAD
Agencia española de medicamentos y productos sanitarios

los tres grupos durante las 24 horas posteriores a la inhalación. La exposición total a dipropionato de beclometasona fue más alta en los pacientes con EPOC que en los pacientes asmáticos y los voluntarios sanos.

Población pediátrica

El dipropionato de beclometasona y el formoterol no fueron bioequivalentes a una combinación por separado de dipropionato de beclometasona extrafina y formoterol tras la administración a adolescentes asmáticos de 12 a 17 años en un estudio farmacocinético de dosis única (4 pulsaciones de 100/6 microgramos). Este resultado fue independiente de si se utilizó o no de cámara espaciadora (AeroChamber Plus®).

Cuando no se utilizó espaciador, los datos disponibles apuntan a una concentración plasmática máxima más baja del componente corticosteroideo inhalado de la combinación de dipropionato de beclometasona/formoterol en comparación con la combinación por separado (estimación puntual de los cocientes de las medias geométricas ajustadas para la $C_{máx}$ de 17-monopropionato de beclometasona [B17MP] del 84,38 %, IC del 90 %: 70,22-101,38).

Cuando se utilizó dipropionato de beclometasona y fumarato de formoterol junto con el espaciador, la concentración plasmática máxima de formoterol aumentó aproximadamente un 68 % en comparación con la combinación por separado (estimación puntual de los cocientes de las medias geométricas ajustadas para la $C_{máx}$ del 168,41 %, IC del 90 %: 138,2-205,2). Se desconoce la importancia clínica de estas diferencias en caso de uso crónico.

La exposición sistémica total a formoterol ($AUC_{0-t}$) fue equivalente a la de la combinación por separado, con independencia de si se utilizó o no el espaciador. En el caso del 17-monopropionato de beclometasona, solo se demostró equivalencia cuando no se utilizó el espaciador, mientras que el IC del 90 % del $AUC_{0-t}$ se situó ligeramente fuera del intervalo de equivalencia al usar espaciador (estimación puntual de los cocientes de las medias geométricas ajustadas del 89,63 %, IC: 79,93-100,50).

El dipropionato de beclometasona y el formoterol, utilizados sin espaciador en adolescentes, dieron lugar a una menor exposición sistémica total ($AUC_{0-t}$) a 17-monopropionato de beclometasona y a una exposición sistémica total a formoterol equivalente, con respecto a las exposiciones observadas en adultos. Además, las concentraciones plasmáticas máximas medias ($C_{máx}$) de ambas sustancias fueron menores en adolescentes que en adultos.

En un estudio farmacocinético a dosis única, la formulación pediátrica experimental de dipropionato de beclometasona y formoterol (50/6 microgramos por pulsación) administrada mediante AeroChamber Plus® no fue bioequivalente a una combinación por separado de dipropionato de beclometasona y formoterol administrada a niños de 5 a 11 años con asma. Los resultados de este estudio indican que el $AUC_{0-t}$ y la concentración plasmática máxima del componente corticosteroideo inhalado de dipropionato de beclometasona/formoterol 50/6 fueron inferiores a los de la combinación por separado (estimación puntual de los cocientes de las medias geométricas ajustadas para el $AUC_{0-t}$ del 17-monopropionato de beclometasona: 81 %, IC del 90 %: 69,7-94,8; $C_{máx}$: 82 %, 90 %, IC: 70,1-94,7). La exposición sistémica total a formoterol ($AUC_{0-t}$) fue equivalente a la de la combinación por separado, mientras que la $C_{máx}$ fue ligeramente más baja con la combinación de dipropionato de beclometasona/formoterol 50/6 que con la combinación por separado (estimación puntual de los cocientes de las medias geométricas ajustadas del 92 %, IC del 90 %: 78-108).



MINISTERIO DE SANIDAD, POLITICA SOCIAL E IGUALDAD
Agencia española de medicamentos y productos sanitarios

Dipropionato de beclometasona

El dipropionato de beclometasona es un profármaco con una baja afinidad de unión a los receptores de los glucocorticoides que se hidroliza a través de las enzimas esterasas para producir el metabolito activo, 17-monopropionato de beclometasona. Este metabolito presenta una actividad antiinflamatoria tópica más potente que el profármaco dipropionato de beclometasona.

*Absorción, distribución y biotransformación*

El dipropionato de beclometasona inhalado se absorbe rápidamente en los pulmones; antes de la absorción, se produce una amplia conversión al metabolito activo, 17-monopropionato de beclometasona, mediada por las enzimas esterasas, que se encuentran en la mayoría de los tejidos. La disponibilidad sistémica del metabolito activo proviene de la absorción pulmonar (36 %) y de la absorción gastrointestinal de la dosis ingerida. La biodisponibilidad del dipropionato de beclometasona ingerido es insignificante; sin embargo, la conversión presistémica en 17-monopropionato de beclometasona da lugar a que un 41 % de la dosis se absorba en forma de metabolito activo.

Se produce un incremento aproximadamente lineal de la exposición sistémica a medida que aumenta la dosis inhalada.

La biodisponibilidad absoluta tras la inhalación es de aproximadamente el 2 % y el 62 % de la dosis nominal para el dipropionato de beclometasona inalterado y el 17-monopropionato de beclometasona, respectivamente.
Tras la administración intravenosa, la disposición del dipropionato de beclometasona y su metabolito activo se caracteriza por un elevado aclaramiento plasmático (150 l/h y 120 l/h, respectivamente), con un pequeño volumen de distribución en el estado estacionariopara el dipropionato de beclometasona (20 l) y una distribución tisular más amplia para su metabolito activo (424 l).

La unión a proteínas plasmáticas es moderadamente elevada.

*Eliminación*

La excreción por las heces es la principal vía de eliminación del dipropionato de beclometasona, sobre todo en forma de metabolitos polares. La excreción renal del dipropionato de beclometasona y sus metabolitos es insignificante. La semivida de eliminación terminal es de 0,5 h y 2,7 h para el dipropionato de beclometasona y el 17-monopropionato de beclometasona, respectivamente.

*Poblaciones especiales*

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

Puesto que no se encontró dipropionato de beclometasona ni sus metabolitos en la orina, no se prevé que la exposición sistémica aumente en pacientes con insuficiencia renal.



MINISTERIO DE SANIDAD, POLITICA SOCIAL E IGUALDAD
Agencia española de medicamentos y productos sanitarios

Formoterol

*Absorción y distribución*

Tras la inhalación, el formoterol se absorbe tanto por el pulmón como por el tubo digestivo. La fracción de una dosis inhalada que se ingiere después de la administración mediante un inhalador dosificador (MDI) puede variar entre el 60 % y el 90 %. Al menos el 65 % de la fracción ingerida se absorbe a través del tubo digestivo. Las concentraciones plasmáticas máximas del fármaco inalterado se alcanzan entre 0,5 y 1 horas después de la administración oral. La unión del formoterol a proteínas plasmáticas es del 61-64 %, con un 34 % unido a la albúmina. No se produjo saturación de la unión en el intervalo de concentraciones alcanzado con las dosis terapéuticas. La semivida de eliminación determinada tras la administración oral es de 2-3 horas. La absorción del formoterol es lineal después de la inhalación de 12 a 96 μg de fumarato de formoterol.

*Biotransformación*

El formoterol se metaboliza ampliamente y la vía principal implica la conjugación directa en el grupo hidroxilo fenólico. El conjugado con ácido glucurónico es inactivo. La segunda vía principal es la O-desmetilación seguida de conjugación en el grupo 2'-hidroxilo fenólico. Las isoenzimas CYP2D6, CYP2C19 y CYP2C9 del citocromo P450 intervienen en la O-desmetilación del formoterol. El hígado parece ser el principal lugar donde se metaboliza. El formoterol no inhibe las enzimas del CYP450 en las concentraciones terapéuticas habituales.

*Eliminación*

La excreción urinaria acumulada de formoterol tras una única inhalación con un inhalador de polvo seco aumentó linealmente en el intervalo de dosis de 12 μg a 96 μg. Por término medio, un 8 % y un 25 % de la dosis se excretó en forma de formoterol inalterado y total, respectivamente. De acuerdo con las concentraciones plasmáticas medidas después de la inhalación de una dosis única de 120 μg por 12 sujetos sanos, se determinó que la semivida de eliminación terminal media era de 10 horas. Los enantiómeros (R,R) y (S,S) representaron aproximadamente un 40 % y un 60 % del fármaco inalterado excretado en la orina, respectivamente. La proporción relativa de los dos enantiómeros se mantuvo constante en todo el intervalo de dosis estudiado y no hubo indicios de acumulación relativa de un enantiómero por encima del otro tras la administración de dosis repetidas.

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

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

*Poblaciones especiales*

Insuficiencia hepática/renal: la farmacocinética del formoterol no se ha estudiado en pacientes con insuficiencia hepática o renal; sin embargo, dado que el formoterol se elimina principalmente a través del metabolismo hepático, cabe esperar un aumento de la exposición en pacientes con cirrosis hepática grave.



MINISTERIO DE SANIDAD, POLITICA SOCIAL E IGUALDAD
Agencia española de medicamentos y productos sanitarios

### 5.3. Datos preclínicos sobre seguridad

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

Los estudios de reproducción en ratas mostraron efectos dependientes de la dosis. La combinación se asoció con una disminución de la fertilidad en hembras y con toxicidad embriofetal. Según estudios en animales, la administración de dosis elevadas de corticosteroides a hembras preñadas provoca anomalías en el desarrollo fetal, como paladar hendido y retraso del crecimiento intrauterino, y es probable que los efectos observados con la combinación de dipropionato de beclometasona y formoterol se deban al dipropionato de beclometasona. Estos efectos solo se observaron tras una elevada exposición sistémica al metabolito activo 17-monopropionato de beclometasona (200 veces los niveles plasmáticos previstos en pacientes). Además, en estudios con animales se observó una mayor duración de la gestación y el parto, que puede atribuirse a los efectos tocolíticos conocidos de los $\beta_2$-simpaticomiméticos.

Estos efectos ya se habían observado con niveles plasmáticos de formoterol en la madre inferiores a los previstos en pacientes tratados con dipropionato de beclometasona y formoterol.

Los estudios de genotoxicidad realizados con una combinación de dipropionato de beclometasona y formoterol no indican potencial mutagénico. No se han realizado estudios de carcinogenia con la combinación propuesta. Sin embargo, los datos obtenidos con animales para cada uno de los componentes por separado no indican que exista riesgo potencial de carcinogenia en humanos.

Los datos preclínicos sobre el propelente norflurano (HFA-134a), libre de CFC, no ponen de manifiesto riesgos especiales para los seres humanos de acuerdo con los estudios de farmacología convencionales sobre seguridad, toxicidad a dosis repetidas, genotoxicidad, potencial carcinogénico y toxicidad para la reproducción.

## 6 . DATOS FARMACÉUTICOS

### 6.1. Lista de excipientes

Norflurano (HFA-134a)

Alcohol etílico anhidro

Ácido clorhídrico concentrado

### 6.2. Incompatibilidades

No procede.

### 6.3. Periodo de validez

21 meses.



MINISTERIO DE SANIDAD, POLITICA SOCIAL E IGUALDAD
Agencia española de medicamentos y productos sanitarios

**6.4. Precauciones especiales de conservación**

*Envase individual de 120 dosis o 180 dosis:*

**Antes de la dispensación al paciente:** conservar en frigorífico (2-8 °C) durante un máximo de 18 meses.

***Tras la dispensación:*** no conservar a una temperatura superior a 25 °C durante un máximo de 3 meses.

*Envase doble y envase triple de 120 dosis:*

**Antes del primer uso:** conservar en frigorífico (2-8 °C).

**Después del primer uso:** no conservar a una temperatura superior a 25 °C (durante un máximo de 3 meses).

Advertencia: El cartucho contiene un líquido a presión.

No lo exponga a temperaturas superiores a 50 °C. No perfore el cartucho.

**6.5. Naturaleza y contenido del envase**

La solución para inhalación está envasada en un cartucho de aluminio a presión sellado con una válvula dosificadora e introducido en un pulsador de plástico de polipropileno blanco con contador de dosis (envase de 120 dosis) o indicador de dosis (envase de 180 dosis) que incorpora una boquilla y una tapa protectora de plástico de color rosa.

Cada envase contiene:

- 1 cartucho presurizado que proporciona 120 pulsaciones, o bien
- 2 cartuchos presurizados que proporcionan 120 pulsaciones cada uno, o bien
- 3 cartuchos presurizados que proporcionan 120 pulsaciones cada uno, o bien
- 1 cartucho presurizado que proporciona 180 pulsaciones

Puede que solamente estén comercializados algunos tamaños de envase..

**6.6. Precauciones especiales de eliminación y otras manipulaciones**

***Envase individual que contiene un pulsador con 120 dosis o 180 dosis***

Para las farmacias:
Anote la fecha de dispensación al paciente en la etiqueta adhesiva del envase y pegue la etiqueta en el inhalador.

Compruebe que exista un periodo de al menos 3 meses entre la fecha de dispensación y la fecha de caducidad impresa en el envase.

***Envases dobles o triples que contienen dos o tres pulsadores de 120 dosis***
Cada vez que comience a utilizar un inhalador, anote la fecha del primer uso en la etiqueta adhesiva del envase y pegue la etiqueta en el inhalador.



MINISTERIO DE SANIDAD, POLITICA SOCIAL E IGUALDAD
Agencia española de medicamentos y productos sanitarios

Los inhaladores no deben utilizarse una vez transcurridos 3 meses desde el primer uso y no deben usarse nunca después de la fecha de caducidad que figura indicada en el envase y en la etiqueta junto a las letras «CAD».

El medicamento no utilizado y todos los materiales que hayan estado en contacto con él deben eliminarse de acuerdo con la normativa local.

## 7. TITULAR DE LA AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

MABO FARMA, S.A.
Calle Vía de los Poblados 3,
Edificio 6, 28033, Madrid,
España.

## 8. NÚMERO(S) DE AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

90.840

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

Diciembre 2025

## 10. FECHA DE LA REVISIÓN DEL TEXTO

Octubre 2024

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



MINISTERIO DE SANIDAD, POLITICA SOCIAL E IGUALDAD
Agencia española de medicamentos y productos sanitarios