

RIASSUNTO DELLE CARATTERISTICHE DEL PRODOTTO

PLENAER

0,5 mg + 0,5 mg soluzione da nebulizzare;
10 mg + 25 mg sospensione pressurizzata per inalazione
Salbutamolo + Flunisolide

1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE

PLENAER 0,5 mg + 0,5 mg soluzione da nebulizzare

PLENAER 10 mg + 25 mg sospensione pressurizzata per inalazione

2. COMPOSIZIONE QUALITATIVA E QUANTITATIVA

	PLENAER 0,5 mg + 0,5 mg Soluzione da nebulizzare		PLENAER 10 mg + 25 mg Sospensione pressurizzata per inalazione
PRINCIPI ATTIVI	1 Flaconcino sterile monodose da 0,5 ml contiene:		1 Flacone multidose da 100 spruzzi contiene:
	(componente 1) Flac. azzurro	(componente 2) Flac. bianco	
Salbutamolo (come Salbutamolo solfato)	mg 0,5 mg 0,602	— —	mg 10
Flunisolide	—	mg 0,5	mg 25

Eccipienti con effetti noti: Glicole propilenico

Per l'elenco completo degli eccipienti vedere paragrafo 6.1

3. FORMA FARMACEUTICA

- Soluzione da nebulizzare. 20 flaconcini sterili monodose azzurri (componente 1) (principio attivo Salbutamolo) + 20 flaconcini sterili monodose bianchi (componente 2) (principio attivo Flunisolide)
Uso respiratorio
- Sospensione pressurizzata per inalazione. Uso respiratorio
Flacone per 100 spruzzi. Ogni spruzzo eroga 100 µg di Salbutamolo e 250 µg di Flunisolide

4. INFORMAZIONI CLINICHE

4.1 Indicazioni terapeutiche

Broncopneumopatie croniche ostruttive: asma bronchiale, bronchite asmatica, bronchite cronica, enfisema post-bronchitico.

4.2 Posologia e modo di somministrazione

- **PLENAER** soluzione da nebulizzare

POSOLOGIA

Adulti

Di norma: 2 flaconcini sterili azzurri (componente 1) + 2 flaconcini sterili bianchi (componente 2), pari a 1 mg di Salbutamolo + 1 mg di Flunisolide, corrispondenti a 2 ml di soluzione, una - due volte al giorno

In funzione della gravità della patologia, la posologia consigliata può arrivare fino a:

4 flaconcini sterili azzurri (componente 1) + 4 flaconcini sterili bianchi (componente 2), pari a 2 mg di Salbutamolo + 2 mg di Flunisolide, corrispondenti a 4 ml di soluzione, una - due volte al giorno

Popolazione pediatrica

Di norma: 1 flaconcino sterile azzurro (componente 1) + 1 flaconcino sterile bianco (componente 2), pari a 0,5 mg di Salbutamolo + 0,5 mg di Flunisolide, corrispondenti a 1 ml di soluzione, una - due volte al giorno

In funzione della gravità della patologia, la posologia consigliata può arrivare fino a:

2 flaconcini sterili azzurri (componente 1) + 2 flaconcini sterili bianchi (componente 2), pari a 1 mg di Salbutamolo + 1 mg di

Flunisolide, corrispondenti a 2 ml di soluzione, una - due volte al giorno

Non è consigliabile somministrare ai bambini al di sotto di 4 anni di età, perché attualmente non sono disponibili studi al di sotto di questa età.

MODO DI SOMMINISTRAZIONE

PLENAER *soluzione da nebulizzare* deve essere usato con nebulizzatori elettrici anche a ultrasuoni e può essere diluito con soluzione fisiologica.

*Al momento dell'uso miscelare nell'ampolla del nebulizzatore il **componente 1**, azzurro e il **componente 2**, bianco.*

Si prega di far presente ai pazienti portatori di handicap visivo che sul flaconcino azzurro (**componente 1**) è riportato in carattere Braille il numero "1" e sul flaconcino bianco (**componente 2**) il numero "2".

▪ **PLENAER** *sospensione pressurizzata per inalazione*

POSOLOGIA

Adulti

Di norma: 2 spruzzi per due volte al giorno, pari a 400 µg di Salbutamolo + 1 mg di Flunisolide die

In funzione della gravità della patologia, la posologia consigliata può arrivare fino a:

2 spruzzi per tre-quattro volte al giorno, pari a 600-800 µg di Salbutamolo + 1,5-2 mg di Flunisolide die

Bambini

Di norma: 1 spruzzo per due-tre volte al giorno, pari a 200-300 µg di Salbutamolo + 0,5-0,75 mg di Flunisolide die

In funzione della gravità della patologia, la posologia consigliata può arrivare fino a:

2 spruzzi per due-tre volte al giorno, pari a 400-600 µg di Salbutamolo + 1-1,5 mg di Flunisolide die

I bambini devono utilizzare PLENAER sospensione pressurizzata per inalazione sotto il diretto controllo di un adulto, attenendosi strettamente alle dosi consigliate.

Non è consigliabile somministrare ai bambini sotto i 6 anni di età. Il limite di età è determinato da un possibile impiego non corretto dell'aerosol pressurizzato.

4.3 Controindicazioni

Ipersensibilità ai principi attivi o ad uno qualsiasi degli eccipienti elencati al paragrafo 6.1 Processi infiammatori virali e tubercolari locali.

4.4 Avvertenze speciali e precauzioni d'impiego

PLENAER deve essere somministrato con cautela nei pazienti affetti da insufficienza cardiaca, da cardiopatia ischemica e da grave ipertensione.

Come per tutti i corticosteroidi inalatori nella forma di sospensioni o soluzioni pressurizzate è importante che la dose sia portata alla minima dose efficace per il controllo dell'asma e che sia rivista regolarmente. Infatti possibili effetti sistemici, quale soppressione surrenalica, anche acuta, ritardo della crescita nei bambini e adolescenti, riduzione della densità minerale ossea, cataratta e glaucoma, possono insorgere in seguito a trattamento con corticosteroidi inalatori a dosi elevate per periodi prolungati.

Si sono verificati casi molto rari di crisi surrenaliche acute in ragazzi esposti a dosi più alte di quelle raccomandate per periodi prolungati (diversi mesi o anni).

I sintomi da insufficienza surrenalica inizialmente sono aspecifici ed includono anoressia, dolore addominale, perdita di peso, stanchezza, mal di testa, nausea, vomito; sintomi specifici in caso di trattamento con corticosteroidi inalatori comprendono ipoglicemia con riduzione dello stato di coscienza e/o convulsioni.

Situazioni che potrebbero potenzialmente determinare una crisi surrenalica sono: traumi, interventi chirurgici, infezioni e rapida riduzione del dosaggio.

I pazienti che ricevono dosi elevate devono essere strettamente valutati e la dose gradualmente ridotta.

Il monitoraggio della riserva surrenalica può anche essere necessario.

Ci sono evidenze da dati post marketing e dalla letteratura pubblicata di rari casi di ischemia miocardica associata all'uso di salbutamolo. I pazienti con preesistenti patologie cardiache gravi (ad es. cardiopatia ischemica, tachiaritmia o insufficienza cardiaca grave) che ricevono salbutamolo per patologie respiratorie, devono essere avvertiti di informare il proprio medico qualora si verifici dolore toracico o sintomi di peggioramento della patologia cardiaca.

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 corticosteroidi orali. I possibili effetti sistemici includono la sindrome di Cushing, aspetto Cushingoide, soppressione surrenalica, ritardo della crescita in bambini e adolescenti, riduzione della densità minerale ossea, cataratta, glaucoma e, **più raramente una serie di effetti psicologici o comportamentali che includono iperattività psicomotoria, disturbi del sonno, ansietà, depressione o aggressività (particolarmente nei bambini)**. È importante quindi che la dose del corticosteroide per inalazione sia la più bassa dose possibile con cui viene mantenuto il controllo effettivo dell'asma.

Polmonite nei pazienti con BPCO

Un aumento dell'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.

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.

Plenaer soluzione da nebulizzare contiene glicole propilenico

Questo medicinale contiene 260 mg di glicole propilenico per 1 flaconcino (componente 2) equivalente a 3,71 mg/Kg nell'adulto (70 Kg) e a 13 mg/Kg nel bambino di età \geq 5 anni (20 Kg).

È estremamente importante l'utilizzo corretto della *sospensione pressurizzata per inalazione* per permettere al farmaco di penetrare nelle parti più distali delle diramazioni bronchiali, e quindi di svolgere al meglio il suo effetto terapeutico.

Il boccaglio della *sospensione pressurizzata* deve essere mantenuto sempre pulito lavandolo spesso con acqua tiepida.

4.5 Interazioni con altri medicinali e altre forme di interazione

Si sconsiglia la somministrazione di PLENAER contemporaneamente a farmaci β -bloccanti, ad altri corticosteroidi attivi per via aerosolica e ad altri agonisti dei recettori β_2 -adrenergici.

Si ritiene che il trattamento concomitante con inibitori di CYP3A, compresi i medicinali contenenti Cobicistat, possa aumentare il rischio di effetti indesiderati sistemici. L'associazione deve essere evitata a meno che il beneficio non superi il maggior rischio di effetti indesiderati sistemici dovuti ai corticosteroidi; in questo caso è necessario monitorare i pazienti per verificare l'assenza di effetti indesiderati sistemici dovuti ai corticosteroidi.

4.6 Fertilità, Gravidanza e allattamento

Si sconsiglia l'uso di PLENAER durante la gravidanza.

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

Nessuno.

4.8 Effetti indesiderati

Gli effetti indesiderati elencati per frequenza sono riportati, usando la seguente convenzione:

Molto comune ($\geq 1/10$); comune (da $\geq 1/100$ a $< 1/10$); non comune (da $\geq 1/1.000$ a $< 1/100$); raro (da $\geq 1/10.000$ a $< 1/1.000$); molto raro ($< 1/10.000$), frequenza non nota (non può essere valutata in base ai dati disponibili).

Non sono stati riferiti effetti indesiderati di rilievo dopo somministrazione, anche per lunghi periodi, di PLENAER a dosaggi terapeutici.

Tuttavia, dopo somministrazione di dosaggi molto elevati e per lunghi periodi è possibile la comparsa di effetti indesiderati imputabili sia a Salbutamolo sia a Flunisolide.

Classe sistemico-organica	Evento avverso	Frequenza
Infezioni e infestazioni	polmonite nei pazienti con BPCO	Comune
Patologie vascolari	aumento della pressione arteriosa	Non nota
Patologie cardiache	aumento della frequenza cardiaca	Non nota

	aritmie cardiache (incluso fibrillazione atriale, tachicardia sopraventricolare ed extrasistolia), ischemia miocardica	Molto raro
Patologie del sistema muscoloscheletrico e del tessuto connettivo	tremori muscolari	Non nota

Agenzia Italiana del Farmaco

Patologie endocrine	soppressione surrenalica ritardo della crescita in bambini e adolescenti, riduzione della densità minerale ossea	Non nota
Patologie dell'occhio	cataratta e glaucoma. Visione, offuscata (vedere anche il paragrafo 4.4)	Non nota
Patologie gastrointestinali	*Infezioni localizzate di tipo fungino nel cavo orale Candida	Non nota
Disturbi psichiatrici	Iperattività psicomotoria, disturbi del sonno, ansietà, depressione, aggressività, disturbi di comportamento (prevalentemente nei bambini).	Non nota

*La comparsa nel cavo orale di infezioni localizzate di tipo fungino - Candida - può regredire rapidamente dopo appropriata terapia locale e senza interrompere il trattamento, Queste infezioni possono essere prevenute o ridotte al minimo se i pazienti provvedono a sciacquare accuratamente la bocca dopo ogni somministrazione.

Si raccomanda di invitare il paziente a comunicare immediatamente al proprio Medico curante o al proprio Farmacista qualsiasi effetto indesiderato non descritto nell'apposita sezione del foglio illustrativo.

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

Dopo inalazioni ravvicinate di dosaggi estremamente elevati di PLENAER possono comparire effetti indesiderati transitori (modesti tremori, leggero aumento della pressione arteriosa e della frequenza cardiaca), che tuttavia regrediscono diminuendo le dosi somministrate.

5. PROPRIETÀ FARMACOLOGICHE

5.1 Proprietà farmacodinamiche

Categoria farmacoterapeutica: Farmaci per le sindromi ostruttive delle vie respiratorie Adrenergici per aerosol. Codice ATC R03AK04

PLENAER è una associazione di un β_2 -stimolante: il Salbutamolo, e di un corticosteroide attivo topicamente: il Flunisolide.

Il Salbutamolo è caratterizzato da una rapida attività broncodilatante determinata da un'azione antispastica sulla muscolatura liscia bronchiale non accompagnata da effetti cardiocircolatori indesiderati.

Il Flunisolide, corticosteroide attivo topicamente per via aerosolica, è caratterizzato da un'azione antiinfiammatoria che permette di controllare l'iperreattività bronchiale, di ridurre l'edema e l'ipersecrezione, inibendo in tal modo l'insorgenza del broncospasmo.

Le proprietà farmacologiche di PLENAER sono caratterizzate da un sinergismo d'azione tra i due principi attivi che porta a un miglioramento rapido della funzione respiratoria per la pronta risoluzione dello spasmo ostruttivo, determinato dal "Salbutamolo", e a un miglioramento persistente della funzionalità respiratoria per la risoluzione della flogosi, determinato dal "Flunisolide".

Il sinergismo farmacologico positivo tra Flunisolide e Salbutamolo è da ricondurre da un lato alla capacità dei corticosteroidi di aumentare sia il numero dei recettori β -adrenergici sia la loro affinità verso i farmaci β_2 -stimolanti, favorendo di conseguenza l'attività di questi ultimi, e dall'altro all'azione del Salbutamolo che migliorando subitaneamente la pervietà delle vie aeree consente al corticosteroide una penetrazione più profonda. Inoltre, sempre con riferimento alla sensibilità recettoriale, tale sinergismo determina un minor rischio di tachifilassi, comunque già ridotto per le caratteristiche farmacodinamiche del β_2 -stimolante Salbutamolo.

5.2 Proprietà farmacocinetiche

Flunisolide e Salbutamolo sono caratterizzati da un assorbimento particolarmente rapido, per qualunque via vengano somministrati, e privo di fenomeni di accumulo tissutale.

Indipendentemente dalla via di somministrazione, Flunisolide viene rapidamente metabolizzato a un composto dealogenato e idrossilato: il 6- β -idrossi-flunisolide, privo di attività corticoide.

L'emivita di Flunisolide è pari a 1,8 ore, indipendentemente dalla via di somministrazione, mentre l'emivita del 6- β -idrossi-flunisolide raggiunge le 3,9 - 4,6 ore.

L'emivita del Salbutamolo, dopo somministrazione per via orale ed inalatoria, è pari a 3,8 - 6 ore.

L'escrezione del Flunisolide avviene per circa il 50% per via urinaria (di cui il 60 - 75% sotto forma di 6- β -idrossi-flunisolide, il 20 - 35% sotto forma di altri composti coniugati e solamente il 5% o meno in forma immodificata).

L'escrezione fecale si verifica per la rimanente parte della dose somministrata sotto forma di composti coniugati del Flunisolide, come glucuronati e solfati.

L'escrezione del Salbutamolo avviene invece principalmente per via renale (70 - 90% della dose somministrata); in parte come Salbutamolo immodificato e in parte come metaboliti privi di attività adrenergica. Non esiste interferenza farmacocinetica fra Flunisolide e Salbutamolo somministrati contemporaneamente nell'associazione per via inalante.

5.3 Dati preclinici di sicurezza

La tossicità per somministrazione singola dell'associazione nei più comuni animali da laboratorio (topi, ratti, conigli, cavie e cani) è estremamente bassa; per via aerosolica infatti, anche alle massime dosi somministrate, non è stata evidenziato alcun segno di tossicità.

Anche dal punto di vista della tossicità per somministrazioni ripetute (tossicità subacuta e cronica) l'associazione Flunisolide - Salbutamolo è caratterizzata da un profilo tossicologico estremamente favorevole.

L'associazione infatti è ben tollerata dalla cavia, quando venga somministrata per via aerosolica per 50 giorni consecutivi, a dosaggi pari a circa 19 volte la dose terapeutica umana. Anche la somministrazione, sempre per via inalatoria, per 120 giorni consecutivi, a dosaggi pari a circa 25 volte la dose terapeutica umana, non ha indotto nel coniglio alcun segno di tossicità.

L'associazione Flunisolide - Salbutamolo, somministrata per via inalatoria a dosi fino a 30 volte la dose terapeutica umana, non determina inoltre effetti nocivi sulla coniglia gravida e non influenza negativamente la gestazione e lo sviluppo embriofetale.

6. INFORMAZIONI FARMACEUTICHE

6.1 Elenco degli eccipienti

- **PLENAER soluzione da nebulizzare** contiene:

Per il flaconcino azzurro (componente 1): Acqua depurata

Per il flaconcino bianco (componente 2): Glicole propilenico, Sodio edetato, Acqua depurata.

- **PLENAER sospensione pressurizzata per inalazione** contiene:

Sorbitan trioleato, Triclorofluorometano, Diclorodifluorometano.

6.2 Incompatibilità

Non note.

6.3 Periodo di validità

- **PLENAER soluzione da nebulizzare:** 36 mesi
- **PLENAER sospensione pressurizzata per inalazione:** 24 mesi

La data di scadenza indicata si riferisce al prodotto in confezionamento integro, correttamente conservato.

6.4 Precauzioni particolari per la conservazione

- **PLENAER soluzione da nebulizzare**

Conservare a temperatura non superiore a 25°C e lontano da fonti di calore.

- **PLENAER** *sospensione pressurizzata per inalazione*

Il boccaglio deve essere sempre protetto dalla polvere.

Conservare il flacone a temperatura non superiore a 25°C, lontano da fonti di calore e non gettarlo sul fuoco anche quando è vuoto.

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

- **PLENAER** *soluzione da nebulizzare*

20 flaconcini sterili monodose azzurri (componente 1) contenenti come principio attivo Salbutamolo e 20 flaconcini sterili monodose bianchi (componente 2) contenenti come principio attivo Flunisolide, in polietilene a bassa densità, confezionati, unitamente al foglio illustrativo, in astucci di cartone.

- **PLENAER** *sospensione pressurizzata per inalazione*

Flacone di alluminio per 100 spruzzi (munito di valvola dosatrice e boccaglio inalatore) confezionato, unitamente al foglio illustrativo, in astucci di cartone

6.6 Precauzioni particolari per lo smaltimento e la manipolazione

- **PLENAER** *soluzione da nebulizzare*

a) Staccare il flaconcino sterile monodose azzurro (**componente 1**) e il flaconcino sterile monodose bianco (**componente 2**) dal gruppo dei rispettivi flaconcini.

b) Aprire il flaconcino, tenuto in posizione verticale, ruotando l'aletta di chiusura.

c) Versare il contenuto di uno o più flaconcini azzurri (**componente 1**) e bianchi (**componente 2**) nell'ampolla del nebulizzatore e diluire con soluzione fisiologica, se necessario.

d) Dare inizio all'inalazione.

e) Se possibile, una volta finita l'inalazione, sciacquare la bocca.

f) Dopo ogni seduta lavare accuratamente l'ampolla del nebulizzatore.

- **PLENAER** *sospensione pressurizzata per inalazione*

AGITARE BENE PRIMA DELL'USO

È estremamente importante l'utilizzo corretto dell'inalatore al fine di permettere al farmaco di penetrare nelle parti più distali delle diramazioni bronchiali e quindi di svolgere al meglio il suo effetto terapeutico.

a) Togliere il cappuccio dal boccaglio.

-
- b) Impugnare l'inalatore con il pollice e l'indice e, senza premere, agitare energicamente.
 - c) Serrare il boccaglio tra le labbra.
 - d) Espirare profondamente soffiando nel boccaglio.
 - e) Compiere un'inspirazione lenta e profonda premendo contemporaneamente una sola volta con l'indice sul flacone in modo da far coincidere l'erogazione del farmaco con l'inizio dell'inspirazione.
 - f) Trattenere il respiro il più a lungo possibile, togliere il boccaglio dalle labbra ed espirare lentamente.
 - g) Per la successiva inalazione del farmaco, attendere almeno un minuto e seguire le modalità descritte ai punti b, c, d, e ed f.
 - h) Rimettere il cappuccio al boccaglio.
 - i) Se possibile, dopo l'ultima inalazione, sciacquare la bocca.

NOTA BENE: Il boccaglio deve essere mantenuto sempre pulito. Per la pulizia, togliere il flacone dall'inalatore, lavare il boccaglio con acqua tiepida, asciugare e rimettere il flacone nel boccaglio pulito.

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

7. TITOLARE DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

VALEAS SPA - Industria Chimica e Farmaceutica - Via Vallisneri, 10 - 20133 Milano

8. NUMERO DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

- **PLENAER** *soluzione da nebulizzare* AIC n° 031120 013
- **PLENAER** *sospensione pressurizzata per inalazione* AIC n° 031120 025

9. DATA DELLA PRIMA AUTORIZZAZIONE/ RINNOVO DELL'AUTORIZZAZIONE

Dicembre 1999/Dicembre 2009

10. DATA DI (PARZIALE) REVISIONE DEL TESTO