

## RIASSUNTO DELLE CARATTERISTICHE DEL PRODOTTO

### 1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE

**FLIXOTIDE 50 mcg Sospensione pressurizzata per inalazione**  
**FLIXOTIDE 125 mcg Sospensione pressurizzata per inalazione**  
**FLIXOTIDE 250 mcg Sospensione pressurizzata per inalazione**  
**FLIXOTIDE 100 mcg Polvere per inalazione**  
**FLIXOTIDE 250 mcg Polvere per inalazione**  
**FLIXOTIDE 500 mcg Polvere per inalazione**

### 2. COMPOSIZIONE QUALITATIVA E QUANTITATIVA

#### FLIXOTIDE 125 mcg - Sospensione pressurizzata per inalazione

Un contenitore sotto pressione da 120 erogazioni contiene:

Principio attivo: fluticasone propionato (125 mcg per erogazione) 15,00 mg

#### FLIXOTIDE 250 mcg - Sospensione pressurizzata per inalazione

Un contenitore sotto pressione da 120 erogazioni contiene:

Principio attivo: fluticasone propionato (250 mcg per erogazione) 30,00 mg

#### FLIXOTIDE 50 mcg - Sospensione pressurizzata per inalazione

Un contenitore sotto pressione da 120 erogazioni contiene:

Principio attivo: fluticasone propionato (50 mcg per erogazione) 6,00 mg

#### FLIXOTIDE 250 mcg - Polvere per inalazione

in inalatore DISKUS con strip da 60 dosi

Una dose contiene:

Principio attivo: fluticasone propionato 250 mcg

Eccipienti con effetti noti: lattosio

#### FLIXOTIDE 500 mcg - Polvere per inalazione

in inalatore DISKUS con strip da 60 dosi

Una dose contiene:

Principio attivo: fluticasone propionato 500 mcg

Eccipienti con effetti noti: lattosio

#### FLIXOTIDE 100 mcg - Polvere per inalazione

in inalatore DISKUS con strip da 60 dosi

Una dose contiene:

Principio attivo: fluticasone propionato 100 mcg

Eccipienti con effetti noti: lattosio

Per l'elenco completo degli eccipienti, vedere paragrafo 6.1

### 3. FORMA FARMACEUTICA

Sospensione pressurizzata per inalazione.  
Polvere per inalazione

### 4. INFORMAZIONI CLINICHE

#### 4.1 Indicazioni terapeutiche

Controllo dell'evoluzione della malattia asmatica e delle condizioni di broncostenosi.

#### 4.2 Posologia e modo di somministrazione

##### *Posologia*

I pazienti devono essere informati della natura profilattica della terapia con fluticasone propionato per inalazione e che esso deve essere usato regolarmente anche dopo la risoluzione dei sintomi.

I pazienti debbono essere informati che l'efficacia del farmaco non è immediata e che pertanto esso deve essere assunto regolarmente; l'insorgenza dell'effetto terapeutico è compresa tra 4 e 7 giorni, sebbene, in qualche caso, un miglioramento possa manifestarsi già entro le prime 24 ore nei pazienti non trattati in precedenza con steroidi inalatori.

Qualora il paziente si accorga di una diminuzione dell'efficacia dei beta2-agonisti a rapida insorgenza di azione o di una maggiore frequenza del loro uso è necessario ricorrere al controllo del medico.

La posologia del fluticasone propionato va adattata al singolo paziente in relazione alla gravità dell'asma ed alla fase della terapia.

Una volta che la funzionalità respiratoria del paziente sia stabilizzata, la dose giornaliera dovrebbe essere gradualmente ridotta, secondo la risposta individuale, fino al raggiungimento della minima dose efficace di mantenimento.

Il trattamento con fluticasone propionato non deve essere interrotto bruscamente.

Non è necessario ridurre la dose di farmaco nei pazienti anziani o con insufficienza epatica o renale.

##### FLIXOTIDE - Sospensione pressurizzata per inalazione

Come per tutti i farmaci, somministrati per via inalatoria, mediante aerosol dosato, è opportuno assumere la dose in due inalazioni.

Nei pazienti con scarsa capacità di coordinamento dei movimenti possono essere impiegati opportuni apparecchi distanziatori.

##### FLIXOTIDE - Polvere per inalazione

Il contenuto di ciascuna dose viene inalato direttamente dall'apposito inalatore multidose (DISKUS) che consente l'inalazione del farmaco anche a quei pazienti che non siano in grado di usare

correttamente un aerosol pressurizzato.

#### *Adulti*

La dose standard è di 200 microgrammi al giorno, suddivisa in due somministrazioni da 100 microgrammi ciascuna.

La posologia può essere aumentata fino a 400 microgrammi al giorno.

La dose iniziale può essere successivamente adattata fino a che si sia ottenuto il controllo, oppure ridotta alla minima dose efficace, secondo la risposta individuale.

Il medico prescrittore deve essere consapevole che il fluticasone propionato è efficace quanto altri steroidi inalatori ad una dose giornaliera in microgrammi approssimativamente la metà. Per esempio, 100 microgrammi di fluticasone propionato sono approssimativamente equivalenti ad una dose di 200 microgrammi di beclometasone dipropionato (in formulazioni contenenti CFC) o di budesonide.

L'efficacia ed il profilo di tollerabilità del fluticasone propionato consentono di trattare con questo steroide inalatorio anche i pazienti affetti dalle forme gravi che spesso devono ricorrere alla terapia con steroidi orali. In questi pazienti fluticasone propionato ad un dosaggio massimo di 2000 microgrammi al giorno può consentire un controllo adeguato della malattia riducendo drasticamente l'utilizzo di steroidi orali.

In corso di riacutizzazioni, dosaggi di 2000 microgrammi al giorno di fluticasone propionato possono sostituire in alcuni casi, i cicli di steroide orale.

#### *Popolazione pediatrica*

##### **Bambini al di sopra dei 4 anni**

La dose standard è di 100 microgrammi al giorno, suddivisa in due somministrazioni da 50 microgrammi ciascuna.

La posologia può essere aumentata fino a 200 microgrammi al giorno.

Per quei pazienti in cui l'asma non sia sufficientemente controllata, può essere ottenuto un ulteriore beneficio aumentando la dose fino a 200 mcg due volte al giorno.

La terapia deve essere iniziata ad una dose appropriata alla gravità della malattia.

La dose può essere successivamente adattata fino a che si sia ottenuto il controllo, oppure ridotta alla minima dose efficace, secondo la risposta individuale.

Si deve tener presente che solo la sospensione pressurizzata per inalazione da 50 microgrammi è idonea alla somministrazione di questa dose.

La sospensione pressurizzata per inalazione può non consentire la somministrazione della dose pediatrica necessaria; in tal caso prendere in considerazione la somministrazione di fluticasone propionato in polvere per inalazione mediante inalatore DISKUS.

##### **Bambini da 1 a 4 anni**

FLIXOTIDE - Sospensione pressurizzata per inalazione

100 microgrammi due volte/die somministrati mediante un apparecchio distanziatore munito di maschera facciale (apparecchio distanziatore per uso pediatrico).

La somministrazione di fluticasone propionato ai bambini più piccoli si rivela vantaggiosa nel controllo della sintomatologia asmatica frequente e persistente ed è indicata solo se i sintomi non sono adeguatamente controllati dalla terapia con beta agonisti una volta al giorno.

La dose massima autorizzata nei bambini è 200 microgrammi due volte al giorno.

Gli studi clinici condotti in bambini di età da 1 a 4 anni hanno dimostrato che il controllo ottimale dei sintomi dell'asma viene ottenuto con la somministrazione di 100 microgrammi due volte al giorno. Nei bambini più piccoli sono necessarie dosi maggiori rispetto ai più grandi dovute alla ridotta efficienza della distribuzione del farmaco conseguente al minor calibro delle vie aeree, alla necessità di impiegare un apparecchio distanziatore ed all'aumento della quota di inalazione per via nasale.

La diagnosi ed il trattamento dell'asma devono essere tenuti sotto costante controllo.

#### FLIXOTIDE - Polvere per inalazione

La forma farmaceutica polvere per inalazione non è indicata per bambini di età da 1 a 4 anni; per quanto riguarda la posologia del farmaco in questa fascia di età fare riferimento a quanto riportato per il FLIXOTIDE Sospensione pressurizzata per inalazione.

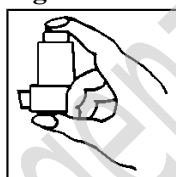
#### ***FLIXOTIDE - Sospensione pressurizzata per inalazione***

##### Verifica del funzionamento dell'inalatore

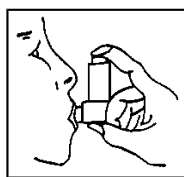
Prima di utilizzare per la prima volta l'inalatore, o quando non sia stato utilizzato da una settimana, togliere il cappuccio protettivo del bocchaglio stringendolo leggermente ai lati, agitare energicamente l'inalatore, quindi spruzzare una dose nell'aria per accertarsi che funzioni.

##### Uso dell'inalatore

**Figura 1**



**Figura 2**



1. Togliere il cappuccio protettivo del bocchaglio, stringendolo leggermente ai lati.
2. Controllare l'interno e l'esterno dell'inalatore compreso il bocchaglio per escludere la presenza di corpi estranei.
3. Agitare energicamente l'inalatore per assicurarsi di rimuovere corpi estranei eventualmente presenti e che il contenuto dell'inalatore sia miscelato in modo uniforme.
4. Tenere l'inalatore con il pollice e l'indice come nella fig. 1 senza premere (l'indice deve appoggiare sul fondo del contenitore sotto pressione).
5. Espirare completamente, quindi collocare il bocchaglio saldamente tra le labbra (v. fig.2), evitando di morderlo.
6. Effettuare quindi una inspirazione profonda e premere una sola volta con l'indice sul fondo del contenitore sotto pressione continuando ad inspirare profondamente. È importante che l'inspirazione venga iniziata lentamente un istante prima di azionare l'inalatore.
7. Trattenerne il respiro il più a lungo possibile, allontanare il bocchaglio ed espirare lentamente.
8. Attendere almeno mezzo minuto nel caso si debba effettuare una successiva inalazione, ripetendo quindi le operazioni da 3 a 7.
9. Rimettere il cappuccio protettivo al bocchaglio, premendolo fino ad udire lo

scatto.

Importante: non eseguire in modo affrettato le operazioni indicate ai punti 5, 6 e 7. La fuoriuscita di materiale nebulizzato al di sopra dell'inalatore o dai lati della bocca indica che l'inalazione non è stata effettuata correttamente; ripetere quindi le operazioni dal punto 2.

Qualora il medico fornisca informazioni diverse per l'uso dell'inalatore è opportuno seguirle con attenzione. È opportuno inoltre informare il medico di ogni eventuale difficoltà.

#### **Pulizia dell'inalatore**

L'inalatore deve essere pulito almeno una volta alla settimana.

1. Rimuovere il cappuccio protettivo del boccaglio.
2. Non estrarre il contenitore sotto pressione dal contenitore in plastica.
3. Pulire l'interno e l'esterno del boccaglio con un panno asciutto o con un fazzoletto.
4. Rimettere il cappuccio protettivo al boccaglio.

#### **NON IMMERGERE NELL'ACQUA IL CONTENITORE METALLICO SOTTO PRESSIONE.**

Modo di somministrazione

Fluticasone propionato deve essere somministrato esclusivamente per via inalatoria orale.

#### **4.3 Controindicazioni**

Ipersensibilità al principio attivo o ad uno qualsiasi degli eccipienti elencati al paragrafo 6.1. Flixotide polvere per inalazione è controindicato nei pazienti con grave allergia alle proteine del latte.

#### **4.4 Avvertenze speciali e precauzioni d'impiego**

Il trattamento dell'asma deve essere normalmente eseguito nell'ambito di un piano terapeutico adattato alla gravità della patologia; la risposta del paziente alla terapia deve essere verificata sia clinicamente che mediante esami di funzionalità polmonare, quando disponibili.

La necessità di ricorrere più frequentemente ai beta2-agonisti inalatori a rapida insorgenza d'azione indica un peggioramento del controllo dell'asma; in tale circostanza il piano terapeutico del paziente deve essere modificato.

L'aggravamento improvviso e progressivo dell'asma è potenzialmente pericoloso per la vita e si deve prendere in considerazione la possibilità di aumentare il dosaggio dei corticosteroidi. In pazienti considerati a rischio è raccomandato il controllo giornaliero del picco di flusso.

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, irritabilità, disturbi del sonno, ansietà, depressione, aggressività o disturbi di comportamento (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. Si sono verificati casi molto rari di crisi surrenaliche acute in ragazzi esposti a dosi più alte di quelle raccomandate (circa 1000 microgrammi/die, se somministrati per inalazione con sospensione pressurizzata, o dosi equivalenti di altri corticosteroidi inalatori o di altre forme di fluticasone propionato) per periodi prolungati (diversi mesi o anni) (vedere paragrafo 4.8).

Si raccomanda di controllare regolarmente l'altezza di bambini che ricevano terapie prolungate con corticosteroidi per via inalatoria.

Rispetto alla maggioranza dei pazienti, alcuni soggetti possono manifestare maggiore sensibilità agli effetti dei corticosteroidi per via inalatoria.

A causa della possibilità che si manifesti una risposta surrenale insufficiente, i pazienti, precedentemente trattati con steroidi orali, che vengano trasferiti alla terapia con fluticasone propionato per via inalatoria, debbono essere trattati con particolare attenzione, la funzione surrenale deve essere controllata regolarmente, la sospensione della terapia steroidea sistemica deve essere graduale ed i pazienti devono essere consigliati a portare con sé un contrassegno indicante che potrebbero richiedere la terapia corticosteroidica supplementare durante periodi di stress.

Deve essere sempre tenuta presente la possibilità di una insufficiente risposta surrenalica in situazioni di emergenza (inclusi gli interventi chirurgici) ed anche in caso di interventi in elezione suscettibili di provocare stress, specialmente in pazienti che prendono alte dosi per periodi prolungati. Deve essere preso in considerazione un trattamento addizionale con corticosteroidi appropriato alla situazione clinica (vedere paragrafo 4.9).

La sostituzione della terapia corticosteroidica sistemica con quella inalatoria può rivelare allergopatie quali riniti allergiche o eczemi che in precedenza erano mascherati dai farmaci sistemici.

Il trattamento con fluticasone propionato non deve essere interrotto bruscamente.

Vi sono state segnalazioni molto rare di incrementi dei livelli della glicemia (vedere paragrafo 4.8) e ciò deve essere tenuto in considerazione nel prescrivere il farmaco a pazienti con anamnesi di diabete mellito.

Come con tutti i corticosteroidi inalatori particolare attenzione è necessaria in pazienti con forme attive o quiescenti di tubercolosi polmonare.

Durante l'impiego successivo alla commercializzazione sono stati segnalati casi di interazioni farmacologiche clinicamente significative in pazienti trattati con fluticasone propionato e ritonavir che hanno dato luogo ad effetti corticosteroidici sistemici, incluse la sindrome di Cushing e la soppressione surrenale. Pertanto, l'uso concomitante di fluticasone propionato e ritonavir deve essere evitato, a meno che i benefici potenziali per il paziente superino i rischi del verificarsi di effetti collaterali corticosteroidici sistemici (vedere paragrafo 4.5).

Come avviene per altri farmaci somministrati per via inalatoria, può verificarsi broncospasmo paradossale con aumento della dispnea, immediatamente dopo l'assunzione del farmaco. In tal caso assumere immediatamente un broncodilatatore a rapida insorgenza d'azione, interrompere subito la terapia con fluticasone propionato, rivalutare il paziente ed istituire, se necessario, una terapia alternativa (vedere paragrafo 4.8).

C'è stato un aumento di segnalazioni di polmonite in studi di pazienti con BPCO riceventi 500 microgrammi di fluticasone propionato (vedere paragrafo 4.8). I medici devono vigilare sul possibile sviluppo di polmonite in pazienti con BPCO in quanto le caratteristiche cliniche di polmonite e riacutizzazione spesso si sovrappongono.

#### 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 ad 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.

#### FLIXOTIDE - Sospensione pressurizzata per inalazione

Qualora venga impiegata la sospensione pressurizzata, è necessario verificare la tecnica inalatoria del paziente in modo da assicurarsi che l'attivazione dell'inalatore sia sincronizzata con l'inspirazione per assicurare la distribuzione ottimale del farmaco ai polmoni.

Poiché l'assorbimento sistemico del farmaco avviene attraverso il polmone, l'uso del distanziatore può aumentare la concentrazione del farmaco a livello del polmone e di conseguenza il rischio di reazioni avverse sistemiche.

#### FLIXOTIDE - Polvere per inalazione

Flixotide polvere per inalazione 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 (vedere anche paragrafo 4.5).

L'eccipiente lattosio contiene proteine del latte quindi è controindicato nei soggetti con allergia alle proteine del latte (vedere paragrafo 4.3).

### **4.5 Interazioni con altri medicinali ed altre forme d'interazione**

In circostanze normali, dopo la somministrazione per via inalatoria si ottengono basse concentrazioni plasmatiche di fluticasone propionato, a causa dell'esteso metabolismo di primo passaggio e dell'elevata clearance sistemica mediata dal citocromo P450 3A4 nell'intestino e nel fegato. Pertanto sono improbabili interazioni farmacologiche clinicamente significative, mediate dal fluticasone propionato.

Uno studio di interazione condotto in volontari sani ha dimostrato che ritonavir (un inibitore molto potente del citocromo P450 3A4) può aumentare notevolmente le concentrazioni plasmatiche di fluticasone propionato, determinando concentrazioni di cortisolo sierico considerevolmente ridotte. Durante l'impiego successivo alla commercializzazione, sono stati segnalati casi di interazioni farmacologiche clinicamente significative, in pazienti trattati con fluticasone propionato per via intranasale o inalatoria e ritonavir, che hanno dato luogo ad effetti corticosteroidi sistemici, incluse la sindrome di Cushing e la soppressione surrenale.

Pertanto, l'uso concomitante di fluticasone propionato e ritonavir deve essere evitato, a meno che i benefici potenziali per il paziente superino i rischi del verificarsi di effetti collaterali corticosteroidi sistemici.

Si ritiene che il trattamento concomitante con inibitori di CYP3A, compresi i medicinali contenenti cobicistat, possa aumentare il rischio di effetti indesiderati sistemici. Studi hanno dimostrato che altri inibitori del citocromo P450 3A4 producono aumenti trascurabili (eritromicina) e minori (ketoconazolo) dell'esposizione sistemica al fluticasone propionato senza che si verificano riduzioni delle concentrazioni del cortisolo sierico degne di nota. 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**

##### Fertilità

Non ci sono dati relativi alla fertilità umana. Studi sul fluticasone negli animali non hanno evidenziato effetti sulla fertilità maschile e femminile. Gli studi condotti sugli animali per valutare eventuali interferenze del fluticasone propionato sulla funzione riproduttiva, hanno evidenziato solo quegli effetti caratteristici dei glucocorticoidi a livelli di esposizioni sistemiche di gran lunga superiori rispetto a quelle osservate alla dose terapeutica raccomandata per via inalatoria.

##### Gravidanza

Ci sono dati limitati sulle donne in gravidanza. La somministrazione di fluticasone propionato durante la gravidanza deve essere presa in considerazione solo se i benefici attesi per la madre superano i possibili rischi per il feto.

I risultati provenienti da uno studio epidemiologico retrospettivo mostrano che il rischio di malformazioni congenite maggiori (MCMs) a seguito dell'esposizione al fluticasone propionato da solo e in associazione con salmeterolo non è maggiore rispetto a quello riscontrato a seguito dell'esposizione ad altri corticosteroidi inalatori, durante il primo trimestre di gravidanza (vedere paragrafo 5.1 Studi Clinici).

##### Allattamento

Non è noto se il fluticasone propionato venga escreto nel latte materno umano.

A seguito di somministrazione sottocutanea nei ratti è stata riscontrata la presenza di fluticasone propionato nel latte materno in corrispondenza di concentrazioni plasmatiche misurabili. Tuttavia è probabile che, in pazienti in trattamento con fluticasone propionato alle dosi raccomandate per via inalatoria, i livelli plasmatici siano bassi.

La somministrazione durante l'allattamento deve essere presa in considerazione solo se i benefici attesi per la madre superano i possibili rischi per il lattante.

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

È improbabile che il fluticasone propionato produca effetti sulla capacità di guidare veicoli e di usare macchinari.

#### **4.8 Effetti indesiderati**

Gli eventi avversi sono elencati di seguito suddivisi per organo, apparato/sistema e per frequenza. Le frequenze sono definite come: molto comune ( $\geq 1/10$ ), comune ( $\geq 1/100 < 1/10$ ), non comune ( $\geq 1/1000$ )



<1/100), raro ( $\geq 1/10000$  <1/1000), molto raro (<1/10000), incluse segnalazioni isolate e non nota (la frequenza non può essere definita sulla base dei dati disponibili). Gli effetti indesiderati molto comuni, comuni e non comuni sono in genere determinati in base ai dati derivanti dagli studi clinici. Gli effetti indesiderati rari e molto rari sono in genere determinati in base ai dati provenienti dalla segnalazione spontanea.

#### ***Infezioni ed infestazioni***

Molto comune: candidiasi della bocca e della gola.

In alcuni pazienti può insorgere candidiasi orofaringea (mughetto). Tali pazienti possono trarre beneficio nel risciacquare la bocca con acqua dopo l'assunzione del farmaco. La candidiasi sintomatica può essere trattata adottando una terapia antifungina topica senza interrompere l'uso del fluticasone propionato.

Comune: polmonite (in pazienti con BPCO)

Molto raro: candidiasi esofagea.

#### ***Disturbi del sistema immunitario***

Sono state segnalate reazioni di ipersensibilità manifestatesi come segue:

Non comune: reazioni di ipersensibilità cutanea.

Molto raro: angioedema (principalmente edema del viso e dell'orofaringe), sintomi respiratori (dispnea e/o broncospasmo) e reazioni anafilattiche.

#### ***Patologie dell'occhio***

Molto raro: cataratta, glaucoma

Non nota: visione offuscata (vedere paragrafo 4.4).

#### ***Patologie endocrine***

I possibili effetti sistemici includono (vedere paragrafo 4.4):

Molto raro: sindrome di Cushing, aspetto cushingoide, soppressione surrenalica, ritardo della crescita, riduzione della densità minerale ossea,

#### ***Disturbi del metabolismo e della nutrizione***

Molto raro: iperglicemia.

#### ***Disturbi psichiatrici***

Molto raro: ansietà, disturbi del sonno e disturbi del comportamento, inclusi iperattività psicomotoria ed irritabilità (prevalentemente nei bambini).

Non nota: depressione e aggressività (prevalentemente nei bambini).

#### ***Patologie respiratorie, toraciche e mediastiniche***

Comune: raucedine.

In alcuni pazienti può insorgere raucedine; anche in questi casi può essere vantaggioso risciacquare la bocca con acqua immediatamente dopo l'inalazione.

Molto raro: broncospasmo paradossico (vedere paragrafo 4.4).

Non nota: epistassi.

#### ***Patologie della cute e del tessuto sottocutaneo***

Comune: contusioni.

#### 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 sito web dell'Agenzia Italiana del Farmaco: <https://www.aifa.gov.it/content/segnalazioni-reazioni-avverse>.

## **4.9 Sovradosaggio**

### Sintomi e segni

L'inalazione in acuto del farmaco in dosi superiori a quelle raccomandate può portare ad una temporanea soppressione dell'asse ipotalamo-ipofisi-surrene. Ciò non richiede normalmente l'istituzione di interventi di emergenza, dal momento che la funzione surrenale ritorna alla norma tipicamente entro alcuni giorni.

Se vengono impiegate dosi superiori a quelle approvate per periodi prolungati, è possibile che si verifichi una significativa soppressione surrenale. Può essere necessario il monitoraggio della riserva surrenalica.

Si sono verificati casi molto rari di crisi surrenaliche acute in bambini esposti a dosi più alte di quelle raccomandate (tipicamente 1000 microgrammi/die ed oltre) per periodi prolungati (diversi mesi o anni); le manifestazioni osservate includevano ipoglicemia e sequele di diminuzione dello stato di coscienza e/o convulsioni).

Le situazioni che possono potenzialmente scatenare una crisi surrenalica acuta includono l'esposizione a traumi, interventi chirurgici, infezioni o qualsiasi rapida riduzione del dosaggio.

### Trattamento

I pazienti trattati con dosi superiori a quelle approvate devono essere tenuti sotto stretta osservazione e la dose deve essere ridotta con gradualità.

## **5. PROPRIETÀ FARMACOLOGICHE**

### **5.1 Proprietà farmacodinamiche**

Categoria farmacoterapeutica: Altri farmaci per le malattie respiratorie ostruttive, da inalare – Glucocorticoidi.

Codice ATC: R03BA05

### Meccanismo d'azione

Fluticasone propionato, somministrato per via inalatoria alle dosi raccomandate, esercita una potente attività antiinfiammatoria a livello dei polmoni, riducendo la sintomatologia e gli episodi di riacutizzazione dell'asma.

### **Studi clinici**

#### Medicinali contenenti fluticasone propionato in donne in gravidanza con asma

Uno studio epidemiologico di coorte retrospettivo osservazionale che ha utilizzato cartelle cliniche

elettroniche provenienti dal Regno Unito è stato condotto per valutare il rischio di MCMs dopo l'esposizione a fluticasone propionato inalatorio e alla combinazione salmeterolo-fluticasone propionato rispetto a corticosteroidi inalatori non contenenti fluticasone propionato durante il primo trimestre di gravidanza. In questo studio non è stato fatto alcun confronto con placebo.

Nella coorte di 5.362 donne in gravidanza con asma esposte durante il primo trimestre a corticosteroidi inalatori, sono state identificate 131 diagnosi di MCMs in un anno; 1.612 (30%) sono state esposte a fluticasone propionato o salmeterolo-fluticasone propionato, 42 delle quali hanno ricevuto una diagnosi di MCMs. L'odds ratio aggiustato per le diagnosi di MCMs in un anno era 1,1 (95%CI: 0,5 – 2,3) per donne con asma moderata esposte a fluticasone propionato vs esposte a corticosteroidi non contenenti fluticasone propionato e 1,2 (95%CI: 0,7 – 2,0) per donne con asma da considerevole a grave. Non sono state identificate differenze nel rischio di MCMs dopo l'esposizione durante il primo trimestre a fluticasone propionato rispetto alla combinazione salmeterolo-fluticasone propionato. Il rischio assoluto di MCM attraverso le diverse fasce di gravità dell'asma andava da 2,0 a 2,9 per 100 gravidanze esposte a fluticasone propionato.

## 5.2 Proprietà farmacocinetiche

### Assorbimento

La biodisponibilità assoluta del fluticasone propionato per ciascun tipo di erogatore impiegato per l'inalazione è stata valutata in studi di confronto e tra studi di confronto dei dati farmacocinetici a seguito di somministrazione per via inalatoria o per via endovenosa. In soggetti adulti sani, è stata valutata rispettivamente la biodisponibilità assoluta del fluticasone propionato polvere per inalazione in inalatore Diskus (7,8%) e del fluticasone propionato sospensione pressurizzata per inalazione (10,9%). Nei soggetti con asma o Broncopneumopatia Cronico-Ostruttiva (BPCO) è stato osservato un livello inferiore di esposizione sistemica al fluticasone propionato somministrato per via inalatoria. L'assorbimento sistemico si verifica principalmente attraverso i polmoni ed è inizialmente rapido, quindi prolungato. La rimanente porzione della dose inalata può essere ingerita ma contribuisce in modo irrilevante all'esposizione sistemica a causa della bassa solubilità in acqua e del metabolismo pre-sistemico, con una disponibilità orale inferiore all'1%. Si verifica un incremento lineare nell'esposizione sistemica in rapporto all'aumento della dose inalata.

### Distribuzione

Il fluticasone propionato presenta un ampio volume di distribuzione allo stato stazionario (circa 300 l). Il legame con le proteine plasmatiche è moderatamente elevato (91%).

### Biotrasformazione

Il fluticasone propionato viene eliminato molto rapidamente dalla circolazione sistemica, principalmente mediante metabolismo in un composto acido carbossilico inattivo, ad opera del citocromo P450 del sistema enzimatico CYP3A4. Si deve porre attenzione quando vengano somministrati farmaci noti per essere inibitori del sistema enzimatico CYP3A4 dal momento che esiste la possibilità di un aumento dell'esposizione sistemica al fluticasone propionato.

### Eliminazione

L'eliminazione del fluticasone propionato è caratterizzata da un'elevata clearance plasmatica (1150 ml/min) ed un'emivita di eliminazione terminale di circa 8 ore. La clearance renale del fluticasone propionato è trascurabile (meno dello 0,2%) e meno del 5% viene eliminato come metabolita.

## 5.3 Dati preclinici di sicurezza

Le prove tossicologiche hanno posto in evidenza, a dosi superiori a quelle proposte per l'impiego terapeutico, la sola classe di effetti tipici di un corticosteroide di elevata potenza.

Gli studi di tossicità cronica non hanno posto in evidenza effetti di natura diversa, come pure gli studi di tossicologia riproduttiva e di teratogenesi.

Il fluticasone propionato si è rivelato non mutageno in vitro ed in vivo e non oncogeno in roditori.

Nei modelli animali fluticasone propionato è risultato non irritante e non sensibilizzante.

Il propellente HFA 134a, non CFC, ha dimostrato, in numerose specie animali, esposte quotidianamente al propellente per periodi di due anni, di non determinare effetti tossici a concentrazioni di vapore molto elevate, di gran lunga superiori a quelle cui verranno esposti i pazienti.

## **6. INFORMAZIONI FARMACEUTICHE**

### **6.1 Elenco degli eccipienti**

Sospensione pressurizzata per inalazione

Propellente HFA 134a

Polvere per inalazione

Lattosio (che contiene proteine del latte).

### **6.2 Incompatibilità**

Non pertinente

### **6.3 Periodo di validità**

FLIXOTIDE - Sospensione pressurizzata per inalazione: 2 anni.

FLIXOTIDE 100 mcg Polvere per inalazione: 2 anni; FLIXOTIDE 250 mcg Polvere per inalazione,

FLIXOTIDE 500 mcg Polvere per inalazione: 3 anni.

### **6.4 Precauzioni particolari per la conservazione**

Sospensione pressurizzata per inalazione

Riposizionare fermamente il coperchio dell'inalatore fino a sentire lo scatto.

Le confezioni devono essere tenute lontane dalla luce solare e protette dal congelamento.

Come per la maggior parte dei farmaci aerosol dosati pressurizzati, l'effetto terapeutico può essere inferiore se il contenitore sotto pressione è freddo.

Contenitore sotto pressione. Non esporre a temperature superiori a 50°C. I contenitori sotto pressione non devono essere rotti, bucati o bruciati, anche se apparentemente vuoti.

Polvere per inalazione

Conservare in luogo asciutto.

Conservare nella confezione originale per proteggere il medicinale dall'umidità.

Il DISKUS è sigillato da un involucro di protezione in laminato che deve essere aperto solo quando il prodotto medicinale viene usato per la prima volta. Una volta aperto l'involucro di protezione in laminato deve essere eliminato

### **6.5 Natura e contenuto del contenitore**

Astucci contenenti un contenitore sotto pressione in alluminio con valvola dosatrice e relativo inalatore.

FLIXOTIDE 125 mcg - Sospensione pressurizzata per inalazione

- contenitore sotto pressione da 120 erogazioni da 125 microgrammi ciascuna

FLIXOTIDE 250 mcg - Sospensione pressurizzata per inalazione

- contenitore sotto pressione da 120 erogazioni da 250 microgrammi ciascuna

FLIXOTIDE 50 mcg - Sospensione pressurizzata per inalazione

- contenitore sotto pressione da 120 erogazioni da 50 microgrammi ciascuna

Inalatori multidose in materiale plastico stampato (DISKUS) contenenti, ciascuno, uno strip a nastro nel quale sono disposti singoli alveoli ("blister"), regolarmente distanziati, ognuno dei quali contiene una dose (100 - 250 - 500 mcg) di polvere inalatoria di fluticasone disperso in lattosio.

FLIXOTIDE 250 mcg - Polvere per inalazione

in inalatore DISKUS con strip da 60 dosi da 250 microgrammi

FLIXOTIDE 500 mcg - Polvere per inalazione

in inalatore DISKUS con strip da 60 dosi da 500 microgrammi

FLIXOTIDE 100 mcg - Polvere per inalazione

in inalatore DISKUS con strip da 60 dosi da 100 microgrammi

## 6.6 Precauzioni particolari per lo smaltimento e la manipolazione

Medicinale per esclusivo uso inalatorio, leggere attentamente le seguenti istruzioni prima dell'uso.

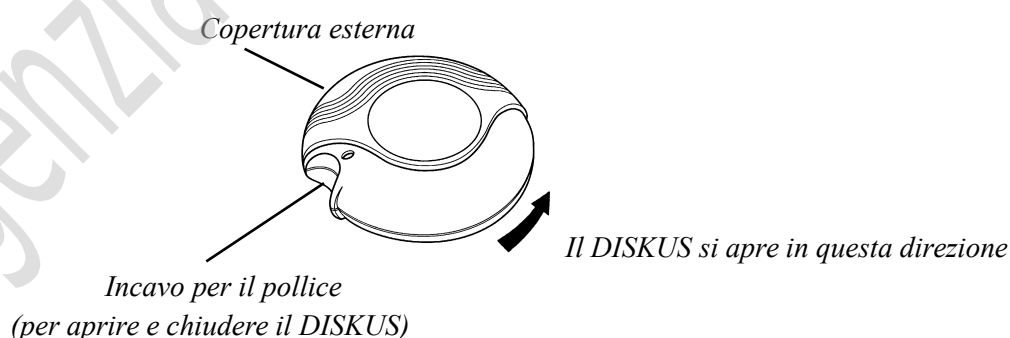
Per istruzioni dettagliate sull'uso del medicinale vedere paragrafo 4.2

### **FLIXOTIDE - Polvere per inalazione in inalatore DISKUS**

#### **INFORMAZIONI SUL DISKUS**

Il DISKUS, una volta tolto dalla scatola, si presenta in posizione "chiuso".

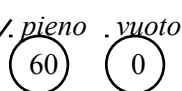
#### **DISKUS CHIUSO**

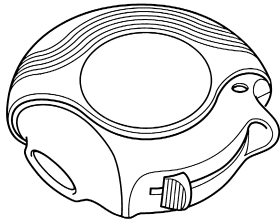


#### **DISKUS APERTO**

Copertura esterna

Indicatore di dose





Boccaglio

Leva

Incavo per il pollice

Il DISKUS contiene 60 dosi singolarmente protette del farmaco in polvere.

Ciascuna dose è accuratamente misurata ed igienicamente protetta. Il DISKUS non richiede manutenzione e non è ricaricabile.

L'indicatore di dose, presente sulla parte superiore del DISKUS, mostra il numero di dosi ancora disponibili.

I numeri da 5 a 0 sono in **ROSSO** per segnalare che rimangono solo poche dosi.

Il DISKUS è di facile impiego.

Per assumere una dose del farmaco, seguire le quattro semplici fasi qui di seguito illustrate:

#### **1. Apertura**

#### **2. Preparazione della dose**

#### **3. Inalazione**

#### **4. Chiusura**

#### *COME FUNZIONA IL DISKUS*

Facendo scorrere la leva del DISKUS, si apre un piccolo foro nel boccaglio e viene preparata una dose pronta per essere inalata. Quando il DISKUS viene chiuso la leva ritorna automaticamente nella sua posizione originale, pronta per preparare la dose successiva di farmaco.

La copertura esterna protegge il DISKUS quando non viene usato.

#### **1. Apertura**

Per aprire il DISKUS, tenere la parte esterna con una mano e posizionare il pollice dell'altra mano sull'apposito incavo. Spingere con il pollice facendo ruotare la parte interna del dispositivo fino a sentire lo scatto.

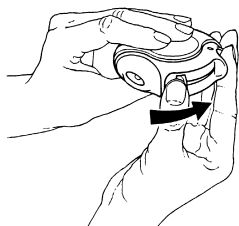


#### **2. Preparazione della dose**

Tenere il DISKUS con il boccaglio rivolto verso l'utilizzatore. Far scorrere la leva in avanti fino a sentire lo scatto. Il DISKUS è ora pronto per essere usato.

Ogni volta che la leva viene fatta scorrere, una dose viene resa disponibile per l'inalazione come è mostrato dall'indicatore di dose.

Utilizzare la leva solo quando si deve inalare il farmaco per non sprecare dosi.



### 3. Inalazione

*Leggere attentamente questa sezione prima di effettuare l'inalazione.*

Tenere il DISKUS lontano dalla bocca. Espirare il più profondamente possibile. Non soffiare mai dentro il DISKUS.

Mettere il boccaglio fra le labbra.

Inspirare profondamente ed in modo regolare attraverso il DISKUS e non con il naso.

Allontanare il DISKUS dalla bocca.

Trattenere il respiro per circa 10 secondi o il più a lungo possibile.

Espirare lentamente.

Potrebbe non essere in grado di avvertire il sapore o sentire la polvere sulla lingua, anche se il Diskus è stato usato correttamente.

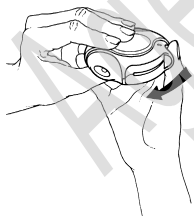


### 4. Chiusura

Per chiudere il DISKUS, posizionare il pollice nell'apposito incavo e farlo scorrere indietro fino a fine corsa.

Quando il DISKUS viene chiuso, esso produce un suono secco di chiusura. In tal modo la leva ritorna automaticamente nella sua posizione originale.

Il DISKUS è così pronto per essere nuovamente utilizzato.



### 5. Risciacquo

Dopo l'uso, risciacquare la bocca e sputare.

Se sono state prescritte due inalazioni, è necessario chiudere il DISKUS dopo la prima inalazione e quindi ripetere le operazioni da 1 a 4.

## **ATTENZIONE**

**Conservare il DISKUS asciutto.**

**Tenere il DISKUS chiuso quando non viene usato.**

**Non soffiare mai dentro il DISKUS.**

**Far scorrere la leva solo quando si è pronti ad assumere il farmaco.**

**Inspirare dal DISKUS solo con la bocca.**

Non superare le dosi consigliate. Tenere fuori dalla vista e dalla portata dei bambini.

### **7. TITOLARE DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO**

GlaxoSmithKline S.p.A. – Viale dell'Agricoltura, 7 - 37135 Verona, Italia.

### **8. NUMERI DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO**

Sospensione pressurizzata per inalazione

FLIXOTIDE 125 mcg      120 erogazioni da 125 microgrammi      A.I.C.: 028667095

FLIXOTIDE 250 mcg      120 erogazioni da 250 microgrammi      A.I.C.: 028667107

FLIXOTIDE 50 mcg      120 erogazioni da 50 microgrammi      A.I.C.: 028667020

FLIXOTIDE 250 mcg - Polvere per inalazione  
in inalatore DISKUS con strip da 60 dosi da 250 microgrammi      A.I.C.: 028667184

FLIXOTIDE 500 mcg - Polvere per inalazione  
in inalatore DISKUS con strip da 60 dosi da 500 microgrammi      A.I.C.: 028667208

FLIXOTIDE 100 mcg - Polvere per inalazione  
in inalatore DISKUS con strip da 60 dosi da 100 microgrammi      A.I.C.: 028667160

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

Data della prima autorizzazione: 27 Aprile 1993

Data dell'ultimo rinnovo: Febbraio 2008

### **10. DATA DI REVISIONE DEL TESTO**