

RIASSUNTO DELLE CARATTERISTICHE DEL PRODOTTO

1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE

FLUSPIRAL 50 mcg Sospensione pressurizzata per inalazione
FLUSPIRAL 125 mcg Sospensione pressurizzata per inalazione
FLUSPIRAL 250 mcg Sospensione pressurizzata per inalazione
FLUSPIRAL 100 mcg Polvere per inalazione
FLUSPIRAL 250 mcg Polvere per inalazione
FLUSPIRAL 500 mcg Polvere per inalazione

2. COMPOSIZIONE QUALITATIVA E QUANTITATIVA

FLUSPIRAL 50 mcg - Sospensione pressurizzata per inalazione

Ogni dose erogata (dose che fuoriesce dal boccaglio dell'inalatore) fornisce 44 microgrammi di fluticasone propionato. Ciò corrisponde a una dose pre-dosata di 50 microgrammi di fluticasone propionato.

Un contenitore sotto pressione da 120 erogazioni contiene:

Principio attivo: fluticasone propionato 6,00 mg

FLUSPIRAL 125 mcg - Sospensione pressurizzata per inalazione

Ogni dose erogata (dose che fuoriesce dal boccaglio dell'inalatore) fornisce 110 microgrammi di fluticasone propionato. Ciò corrisponde a una dose pre-dosata di 125 microgrammi di fluticasone propionato.

Un contenitore sotto pressione da 120 erogazioni contiene:

Principio attivo: fluticasone propionato 15,00 mg

FLUSPIRAL 250 mcg - Sospensione pressurizzata per inalazione

Ogni dose erogata (dose che fuoriesce dal boccaglio dell'inalatore) fornisce 220 microgrammi di fluticasone propionato. Ciò corrisponde a una dose pre-dosata di 250 microgrammi di fluticasone propionato.

Un contenitore sotto pressione da 120 erogazioni contiene:

Principio attivo: fluticasone propionato 30,00 mg

FLUSPIRAL 250 mcg - Polvere per inalazione

in inalatore DISKUS con strip da 60 dosi

Una dose contiene:

Principio attivo: fluticasone propionato 250 mcg

Eccipiente con effetti noti: lattosio

FLUSPIRAL 500 mcg - Polvere per inalazione

in inalatore DISKUS con strip da 60 dosi

Una dose contiene:

Principio attivo: fluticasone propionato 500 mcg

Eccipiente con effetti noti: lattosio

FLUSPIRAL 100 mcg - Polvere per inalazione

in inalatore DISKUS con strip da 60 dosi

Una dose contiene:

Principio attivo: fluticasone propionato 100 mcg

Eccipiente 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.

FLUSPIRAL - 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.

FLUSPIRAL - 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

FLUSPIRAL - 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.

FLUSPIRAL - 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 FLUSPIRAL Sospensione pressurizzata per inalazione.

Modo di somministrazione

Fluticasone propionato deve essere somministrato esclusivamente per via inalatoria.

FLUSPIRAL - 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 boccaglio stringendolo leggermente ai lati, agitare energicamente l'inalatore, quindi spruzzare una dose nell'aria per accertarsi che funzioni.

Uso dell'inalatore.

Figura 1

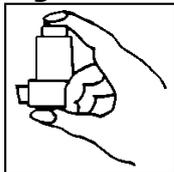
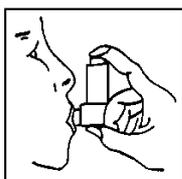


Figura 2



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. E' importante che l'inspirazione venga iniziata lentamente un istante prima di azionare l'inalatore.
7. Trattenere 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. E' 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 bocchaglio.
2. Non estrarre il contenitore sotto pressione dal contenitore in plastica
3. Pulire l'interno e l'esterno del bocchaglio con un panno asciutto o con un fazzoletto.
4. Rimettere il cappuccio protettivo al bocchaglio.

NON IMMERGERE NELL'ACQUA IL CONTENITORE METALLICO SOTTO PRESSIONE.

4.3 Controindicazioni

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

Fluspiral polvere per inalazione è controindicato nei pazienti con grave allergia alle proteine del latte.

4.4 Avvertenze speciali e precauzioni di 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, 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.

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.

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 corticosteroidea 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 corticosteroidea 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 corticosteroidei 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 corticosteroidei sistemici

(vedere paragrafo 4.5).

Come avviene per altri farmaci somministrati per via inalatoria, può verificarsi broncospasmo paradossico 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 ricevuti 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.

FLUSPIRAL - 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.

FLUSPIRAL - Polvere per inalazione

Fluspiral 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'eccezionale 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 CYP3A4 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 ed 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

Il Fluspiral non altera la 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 ($\geq 1/10000$, $< 1/1000$) e 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 sistema nazionale di segnalazione all'indirizzo

<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 sulla base del confronto dei dati farmacocinetici della somministrazione per via inalatoria rispetto a quella per via endovenosa, nell'ambito di ciascun singolo studio e fra i diversi studi. 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 Bronco Pneumopatia Cronica 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

FLUSPIRAL - Sospensione pressurizzata per inalazione: 2 anni.

FLUSPIRAL 100mcg Polvere per inalazione: 2 anni; FLUSPIRAL 250mcg Polvere per

inalazione, FLUSPIRAL 500mcg 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.

Il contenitore contiene un liquido pressurizzato. Non esporre a temperature superiori a 50°C. Non forare, rompere o bruciare il contenitore, anche se apparentemente vuoto.

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.

FLUSPIRAL 125 mcg - Sospensione pressurizzata per inalazione

- contenitore sotto pressione da 120 erogazioni da 125 microgrammi ciascuna

FLUSPIRAL 250 mcg - Sospensione pressurizzata per inalazione

- contenitore sotto pressione da 120 erogazioni da 250 microgrammi ciascuna

FLUSPIRAL 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.

FLUSPIRAL 250 mcg - Polvere per inalazione

in inalatore DISKUS con strip da 60 dosi da 250 microgrammi

FLUSPIRAL 500 mcg - Polvere per inalazione

in inalatore DISKUS con strip da 60 dosi da 500 microgrammi

FLUSPIRAL 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

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

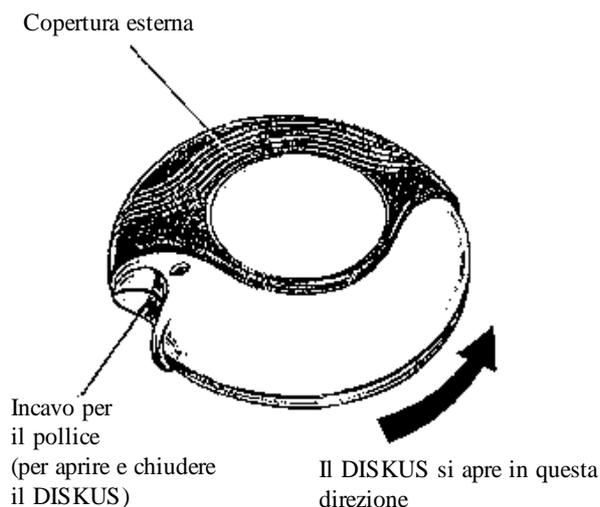
Per istruzioni dettagliate sull'uso del medicinale vedere paragrafo 4.2 .

FLUSPIRAL - Polvere per inalazione in inalatore DISKUS

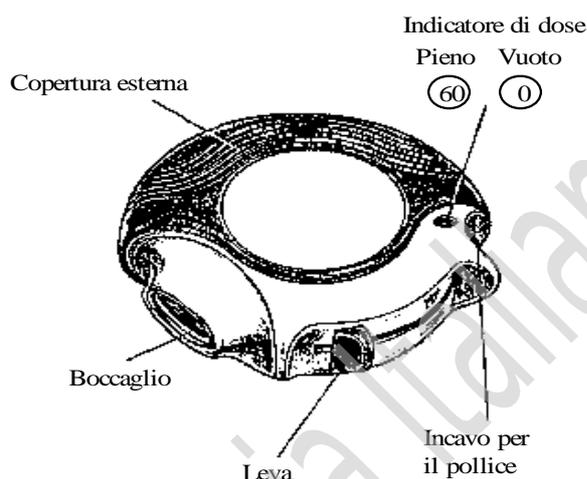
INFORMAZIONI SUL DISKUS

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

DISKUS CHIUSO



DISKUS APERTO



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**

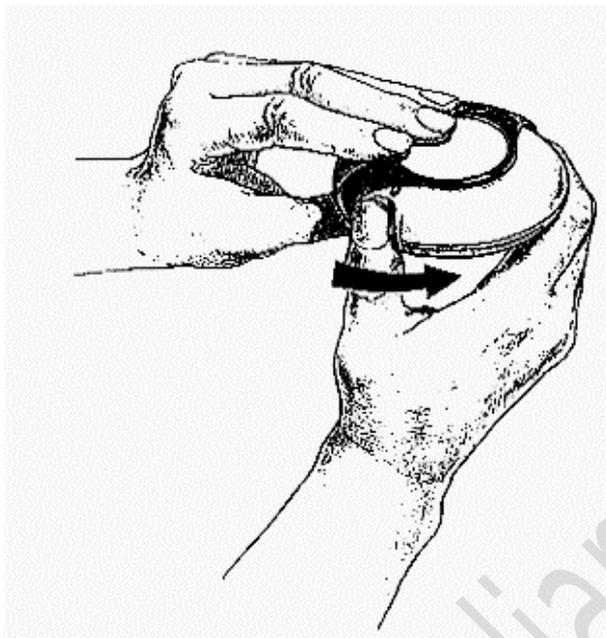
COME FUNZIONA IL DISKUS

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.

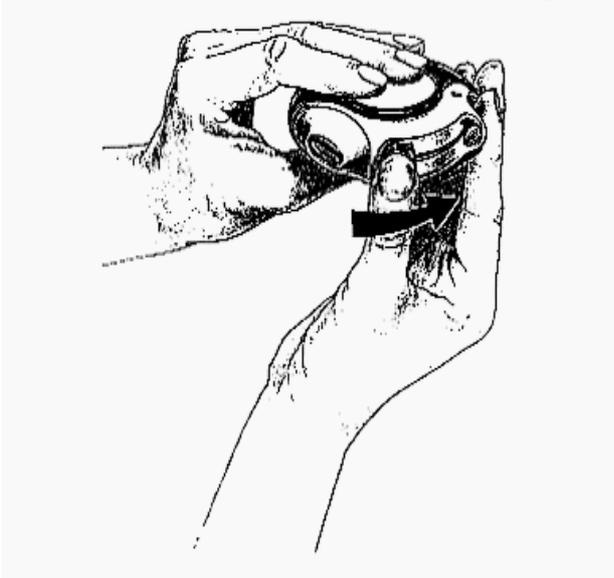


2. Preparazione della dose

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 bocchaglio 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.

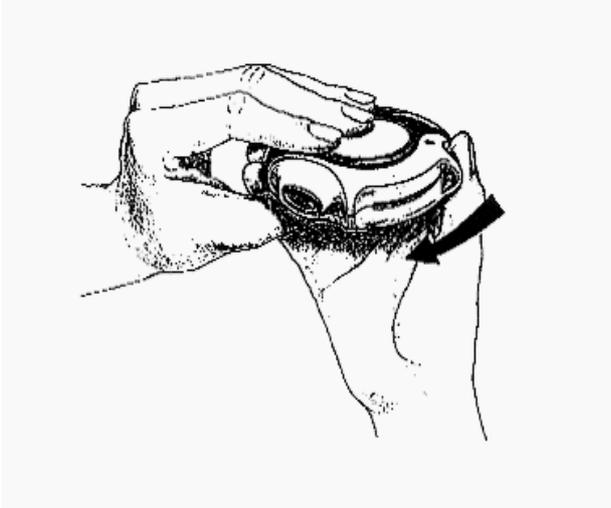


4. Chiusura

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.

7. TITOLARE DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

A. Menarini Industrie Farmaceutiche Riunite s.r.l. - Via Sette Santi, 1 - Firenze

Su licenza GlaxoSmithKline S.p.A. - Verona

Concessionario per la vendita:

Istituto Luso Farmaco d'Italia S.p.A. - Milanofiori - Strada 6 - Edificio L - Rozzano (MI)

8. NUMERI DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

Sospensione pressurizzata per inalazione

FLUSPIRAL 125 mcg 120 erogazioni da 125 microgrammi A.I.C.: 028675179

FLUSPIRAL 250 mcg 120 erogazioni da 250 microgrammi A.I.C.: 028675181

FLUSPIRAL 50 mcg 120 erogazioni da 50 microgrammi A.I.C.: 028675104

FLUSPIRAL 250 mcg Polvere per inalazione

in inalatore DISKUS con strip da 60 dosi da 250 microgrammi A.I.C.: 028675270

FLUSPIRAL 500 mcg Polvere per inalazione

in inalatore DISKUS con strip da 60 dosi da 500 microgrammi A.I.C.: 028675282

FLUSPIRAL 100 mcg Polvere per inalazione

in inalatore DISKUS con strip da 60 dosi da 100 microgrammi A.I.C.: 028675268

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

Data della prima autorizzazione: Maggio 2003

Data dell'ultimo rinnovo: Maggio 2008

10. **DATA DI REVISIONE DEL TESTO**

Agenzia Italiana del Farmaco

RIASSUNTO DELLE CARATTERISTICHE DEL PRODOTTO

1. **DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE**

FLUSPIRAL 500 mcg/2 ml Sospensione da nebulizzare

2. **COMPOSIZIONE QUALITATIVA E QUANTITATIVA**

Un contenitore **NEBULES** da 2 ml contiene:

Principio attivo: Fluticasone propionato (micronizzato) 500 mcg

Per l'elenco completo degli eccipienti, vedere paragrafo 6.1

3. **FORMA FARMACEUTICA**

Sospensione da nebulizzare (mediante apparecchio per aerosol).

4. **INFORMAZIONI CLINICHE**

4.1 Indicazioni terapeutiche

FLUSPIRAL Sospensione da nebulizzare è indicato nel controllo dell'evoluzione della malattia asmatica e delle condizioni di broncostenosi.

4.2 Posologia e modo di somministrazione

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.

FLUSPIRAL Sospensione da nebulizzare deve essere somministrato mediante aerosol generato da un nebulizzatore, secondo le istruzioni di un medico.

Fare riferimento alle istruzioni di impiego raccomandate dal produttore del nebulizzatore.

Non si raccomanda l'impiego di FLUSPIRAL Sospensione da nebulizzare con nebulizzatori ad ultrasuoni.

FLUSPIRAL Sospensione da nebulizzare non è per uso iniettabile.

FLUSPIRAL Sospensione da nebulizzare deve essere impiegato per via inalatoria orale e si raccomanda l'uso di un inalatore boccale. Nei bambini di età scolare è principalmente raccomandato l'impiego di un inalatore boccale; nei bambini più piccoli invece può essere utile una maschera per inalazione. Nel caso di utilizzo di una maschera facciale per inalazione, può verificarsi inalazione nasale.

Il massimo miglioramento dell'asma può essere ottenuto in 4-7 giorni dall'inizio del trattamento; tuttavia il Fluticasone propionato ha dimostrato di manifestare un effetto terapeutico 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 broncodilatatori a breve durata d'azione o di una maggiore frequenza del loro uso è necessario ricorrere al controllo del medico.

Per la somministrazione di piccoli volumi, o qualora si desideri prolungare la durata della seduta di nebulizzazione, la sospensione può essere diluita immediatamente prima dell'impiego con soluzione fisiologica per uso iniettabile.

Poiché molti nebulizzatori funzionano a flusso continuo, è probabile che il farmaco nebulizzato venga rilasciato nell'ambiente. FLUSPIRAL Sospensione da nebulizzare deve quindi essere somministrato in una stanza ben ventilata, particolarmente negli ospedali, dove più pazienti possono essere trattati contemporaneamente.

Adulti e adolescenti sopra i 16 anni di età

La dose normalmente consigliata è 250 mcg (½ contenitore NEBULES da 500 mcg) 2 volte al giorno.

I pazienti debbono essere trattati con una dose iniziale di Fluticasone propionato per nebulizzazione appropriata per la gravità della loro malattia.

Successivamente il dosaggio deve essere adattato fino al raggiungimento del controllo dell'asma (500-2000 mcg 2 volte al giorno), oppure ridotto secondo la risposta individuale, fino al raggiungimento della minima dose efficace di mantenimento.

Per il trattamento degli episodi di riacutizzazione si raccomanda di adottare una dose elevata (al margine superiore dell'intervallo di dosi raccomandate) per un periodo di 7 giorni successivi alla riacutizzazione stessa.

Successivamente si deve prendere in considerazione l'opportunità di ridurre il dosaggio.

Bambini e adolescenti da 4 a 16 anni di età

La dose normalmente consigliata è 250 mcg (½ contenitore NEBULES da 500 mcg) 2 volte al giorno.

I pazienti debbono essere trattati con una dose iniziale di Fluticasone propionato per nebulizzazione appropriata per la gravità della loro malattia.

Successivamente il dosaggio deve essere adattato fino al raggiungimento del controllo dell'asma, oppure ridotto secondo la risposta individuale, fino al raggiungimento della minima dose efficace di mantenimento.

Nel trattamento degli episodi di riacutizzazioni dell'asma la posologia consigliata è di 1 mg 2 volte al giorno (2 contenitori NEBULES da 500 mcg, 2 volte al giorno) fino a 7 giorni di trattamento.

Successivamente il dosaggio deve essere adattato secondo la risposta individuale.

Ciascun contenitore NEBULES è dotato di una tacca indicante la metà dose.

Popolazioni speciali di pazienti

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

4.3 Controindicazioni

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

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 per il controllo dei sintomi 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 può essere raccomandato dal medico 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, disturbi del sonno, ansietà, depressione o aggressività (particolarmente nei bambini). E' importante, quindi che la dose del corticosteroide per inalazione sia la più bassa dose possibile con cui viene mantenuto il controllo effettivo dell'asma (vedere paragrafo 4.8).

Si raccomanda di controllare regolarmente l'altezza di bambini che ricevano terapie prolungate con 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 e 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 corticosteroidea 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 corticosteroidea 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 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 corticosteroidei 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 corticosteroidei 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

Il Fluticasone propionato somministrato per nebulizzazione non è indicato in monoterapia per la risoluzione dei sintomi derivanti da un attacco acuto di broncospasmo, per la quale è necessario anche un broncodilatatore inalatorio a rapida insorgenza e breve durata d'azione (ad esempio salbutamolo). Il fluticasone propionato somministrato per nebulizzazione è destinato ad un regolare trattamento giornaliero e come terapia antinfiammatoria nelle esacerbazioni acute dell'asma.

L'asma grave richiede un controllo medico regolare in quanto può essere una condizione rischiosa per la vita del paziente.

L'aggravamento improvviso della sintomatologia può richiedere un aumento del dosaggio dei corticosteroidi che devono essere somministrati urgentemente sotto controllo medico.

FLUSPIRAL Sospensione da nebulizzare non sostituisce la terapia con corticosteroidi iniettabili od orali in situazione di emergenza.

I pazienti in terapia con Fluticasone propionato somministrato mediante nebulizzazione devono essere avvertiti che, in caso di deterioramento delle loro condizioni, non debbono aumentare la dose o la frequenza delle somministrazioni ma devono ricorrere al consiglio del medico.

E' consigliabile somministrare il fluticasone nebulizzato mediante un inalatore boccale per evitare la possibilità che con il prolungato impiego della maschera facciale per inalazione possano verificarsi modifiche atrofiche della cute del viso.

Quando si impieghi una maschera facciale per inalazione, la pelle esposta deve essere protetta impiegando creme protettive o lavando il viso dopo la seduta di nebulizzazione.

La terapia prolungata con FLUSPIRAL Sospensione da nebulizzare deve essere ridotta gradualmente sotto controllo medico, e non interrotta bruscamente.

4.5 Interazioni con altri medicinali ed altre forme di 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 serico 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.

La co-somministrazione di altri potenti inibitori del CYP3A, ivi compresi i medicinali contenenti cobicistat, ci si attende possa incrementare il rischio di effetti indesiderati sistemici. Studi hanno dimostrato che altri inibitori del citocromo CYP 3A4 producono aumenti trascurabili (eritromicina) e minori (ketoconazolo) dell'esposizione sistemica al fluticasone propionato senza che si verifichino riduzioni delle concentrazioni del cortisolo serico degne di nota. La co-somministrazione deve essere evitata a meno che i benefici non siano superiori all'aumentato rischio di effetti indesiderati sistemici da corticosteroidi, nel qual caso i pazienti devono essere monitorati per gli effetti indesiderati sistemici da corticosteroidi.

4.6 Gravidanza ed 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 della 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 solo in presenza di concentrazioni plasmatiche misurabili. Tuttavia è probabile che, in pazienti in trattamento con Fluticasone propionato alle dosi raccomandate, 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

E' improbabile che si abbiano conseguenze in seguito all'impiego di fluticasone propionato.

4.8 Effetti indesiderati

Le reazioni avverse sono elencate di seguito suddivise 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 ($\geq 1/10000$, $< 1/1000$) e molto raro ($< 1/10000$) incluse segnalazioni isolate e non nota (la frequenza non può essere definita dai dati disponibili). Le reazioni avverse molto comuni, comuni e non comuni sono in genere determinate in base ai dati derivanti dagli studi clinici. Le reazioni avverse rare e molto rare sono in genere determinate 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, 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 paradossale (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 sistema nazionale di segnalazione all'indirizzo <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 corticosurrenale 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: Farmaci per le sindromi ostruttive delle vie respiratorie - glicocorticoidi per inalazione
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 quelle 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 Bronco Pneumopatia Cronica 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 nei roditori.

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

6. INFORMAZIONI FARMACEUTICHE

6.1 Elenco degli eccipienti

Polisorbato 20, Sorbitan monolaurato, Sodio fosfato monobasico diidrato, Sodio fosfato bibasico anidro, Sodio cloruro, Acqua per preparazioni iniettabili.

6.2 Incompatibilità

Non segnalate.

6.3 Periodo di validità

3 anni.

6.4 Precauzioni particolari per la conservazione

Conservare il prodotto in posizione verticale, come riportato sulla confezione.

Non conservare al di sopra di 30°C.

Proteggere dal gelo e dalla luce.

Una volta aperto l'involucro di protezione i contenitori monodose devono essere protetti dalla luce ed impiegati entro un mese. Conservare in posizione verticale.

Non congelare. I contenitori aperti devono essere utilizzati immediatamente.

6.5 Natura e contenuto del contenitore

FLUSPIRAL Sospensione da nebulizzare si presenta in contenitori NEBULES di polietilene a bassa densità di grado farmaceutico da 2,5 ml

FLUSPIRAL 500 mcg/2 ml - Sospensione da nebulizzare: 10 contenitori monodose NEBULES da 2 ml

6.6 Precauzioni particolari per lo smaltimento e la manipolazione

Fare riferimento alle istruzioni del produttore per l'uso del nebulizzatore.

E' importante assicurarsi che il contenuto del contenitore sia ben mescolato prima dell'uso.

Tenere il contenitore orizzontalmente dall'estremità con l'etichetta, picchiettare l'estremità opposta alcune volte e scuoterlo. Ripetere questo procedimento svariate volte finchè l'intero contenuto del contenitore sia completamente mescolato.

Per aprire il contenitore, girare avvitando la parte superiore.

Diluizione

Se necessario, diluire con soluzione fisiologica iniettabile.

Gettare la porzione di sospensione rimasta inutilizzata nel nebulizzatore.

E' consigliabile somministrare mediante un inalatore boccale.

picchiettare

scuotere



Se si impiega una maschera per inalazione lavare accuratamente il viso dopo il trattamento.

7. TITOLARE DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

A. Menarini Industrie Farmaceutiche Riunite s.r.l., Via Sette Santi, 3 - Firenze
su licenza GlaxoSmithKline S.p.A. - Verona

Concessionario per la vendita:

Istituto Luso Farmaco d'Italia S.p.A. - Milanofiori - Strada 6 - Edificio L - Rozzano (MI)

8. NUMERI DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

FLUSPIRAL 500 mcg/2 ml - Sospensione da nebulizzare - 10 contenitori monodose
NEBULES da 2 ml
A.I.C.: 028675294

9. DATA DELLA PRIMA AUTORIZZAZIONE/RINNOVO DELL'AUTORIZZAZIONE

Data della prima autorizzazione: Ottobre 2001

Data dell'ultimo rinnovo: Maggio 2008

10. DATA DI REVISIONE DEL TESTO

Agenzia Italiana del Farmaco