

ALLEGATO I
RIASSUNTO DELLE CARATTERISTICHE DEL PRODOTTO

Agenzia Italiana del Farmaco

1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE

DuoResp Spiromax 160 microgrammi/4,5 microgrammi polvere per inalazione

2. COMPOSIZIONE QUALITATIVA E QUANTITATIVA

Ogni dose erogata (dose che fuoriesce dal boccaglio) contiene 160 microgrammi di budesonide e 4,5 microgrammi di formoterolo fumarato diidrato.

Ciò equivale a una dose preimpostata da 200 microgrammi di budesonide e 6 microgrammi di formoterolo fumarato diidrato.

Eccipienti con effetti noti:

ogni dose contiene circa 5 milligrammi di lattosio (monoidrato).

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

3. FORMA FARMACEUTICA

Polvere per inalazione.

Polvere bianca.

4. INFORMAZIONI CLINICHE

4.1 Indicazioni terapeutiche

Asma

DuoResp Spiromax è indicato negli adulti e negli adolescenti (di età pari o superiore ai 12 anni) per il regolare trattamento dell'asma quando è appropriato l'uso di un'associazione (corticosteroide per via inalatoria e β_2 -adrenocettori agonisti a lunga durata d'azione):

- in pazienti non adeguatamente controllati con corticosteroidi per via inalatoria e con β_2 -adrenocettori agonisti a breve durata d'azione usati "al bisogno"
- o
- in pazienti già adeguatamente controllati sia con corticosteroidi per via inalatoria sia con β_2 -adrenocettori agonisti a lunga durata d'azione.

Broncopneumopatia cronica ostruttiva (BPCO)

DuoResp Spiromax è indicato negli adulti di età pari o superiore ai 18 anni per il trattamento sintomatico di pazienti con BPCO, volume espiratorio forzato in 1 secondo (FEV_1) < 70% del normale (post-broncodilatatore) e anamnesi di riacutizzazioni ripetute, con sintomi significativi nonostante la terapia regolare con broncodilatatori a lunga durata d'azione.

4.2 Posologia e modo di somministrazione

Posologia

Asma

DuoResp Spiromax non è destinato alla gestione iniziale dell'asma.

DuoResp Spiromax non è indicato per il trattamento del paziente adulto o adolescente che presenta solo asma lieve.

Il dosaggio di DuoResp Spiromax è individuale e deve essere adattato in relazione alla gravità della malattia. Ciò deve essere tenuto in considerazione non solo quando si inizia un trattamento con associazione di medicinali, ma anche quando la dose di mantenimento viene modificata. Se un singolo paziente necessita di un'associazione di dosi diversa da quelle disponibili nell'inalatore combinato, si devono prescrivere dosi appropriate di β_2 -adrenocettori agonisti e/o corticosteroidi con inalatori separati.

Una volta raggiunto il controllo dei sintomi dell'asma, si potrà prendere in considerazione una riduzione graduale della dose di DuoResp Spiromax. I pazienti devono essere rivalutati regolarmente dal medico prescrittore/personale sanitario in modo che la dose di DuoResp Spiromax rimanga ottimale. La dose deve essere ridotta gradualmente al livello di dose più basso che consente di mantenere un efficace controllo dei sintomi.

Se si ritiene di poter effettuare una riduzione graduale a un dosaggio inferiore a quello disponibile per DuoResp Spiromax, è necessario passare a un'associazione a dose fissa di budesonide e formoterolo fumarato alternativa contenente una dose inferiore del corticosteroide per via inalatoria. Quando il controllo dei sintomi viene mantenuto nel lungo periodo con la dose più bassa raccomandata, come fase successiva si potrebbe provare il solo corticosteroide per via inalatoria.

Per DuoResp Spiromax ci sono due modalità di trattamento:

Terapia di mantenimento con DuoResp Spiromax: DuoResp Spiromax viene utilizzato come regolare trattamento di mantenimento con un altro broncodilatatore a rapida azione da utilizzare separatamente come inalatore di sollievo.

Terapia di mantenimento e sollievo con DuoResp Spiromax: DuoResp Spiromax viene utilizzato come regolare trattamento di mantenimento e al bisogno in risposta ai sintomi.

Terapia di mantenimento con DuoResp Spiromax

Ai pazienti si deve consigliare di tenere sempre a disposizione l'inalatore contenente il broncodilatatore di sollievo a rapida azione da utilizzare al bisogno.

Dosi raccomandate:

Adulti (di età pari o superiore ai 18 anni): 1-2 inalazioni due volte al giorno. Alcuni pazienti potrebbero richiedere fino a un massimo di 4 inalazioni due volte al giorno.

Adolescenti (di età pari o superiore ai 12 anni): 1-2 inalazioni due volte al giorno.

Nella pratica corrente, quando viene raggiunto il controllo dei sintomi con il regime posologico di due volte al giorno, la riduzione graduale alla dose efficace più bassa potrebbe includere una somministrazione con DuoResp Spiromax una volta al giorno, nel caso in cui, nell'opinione del medico, sia richiesto un broncodilatatore a lunga durata d'azione in associazione a un corticosteroide inalatorio per il mantenimento del controllo.

Un ricorso crescente a un altro broncodilatatore a rapida azione indica un peggioramento della condizione di base e richiede una rivalutazione della terapia per l'asma.

Terapia di mantenimento e sollievo con DuoResp Spiromax

I pazienti assumono una dose di mantenimento giornaliera di DuoResp Spiromax, oltre a utilizzare DuoResp Spiromax al bisogno in risposta ai sintomi. Ai pazienti si deve consigliare di tenere sempre a disposizione DuoResp Spiromax da utilizzare al bisogno.

I medici devono discutere con i pazienti che assumono DuoResp Spiromax come terapia di sollievo dell'uso preventivo di DuoResp Spiromax per la broncocostrizione indotta da allergeni o esercizio fisico; la raccomandazione all'uso deve tenere conto della frequenza con cui i pazienti necessitano della terapia. Se necessitano frequentemente di broncodilatazione senza una necessità corrispondente di aumentare la dose di corticosteroidi per via inalatoria, deve essere usata una terapia di sollievo alternativa.

La terapia di mantenimento e sollievo con DuoResp Spiromax deve essere presa in considerazione soprattutto in pazienti con:

- controllo inadeguato dell'asma e necessità frequente di un inalatore di sollievo;
- riacutizzazioni dell'asma che hanno richiesto intervento medico in passato.

Nei pazienti che assumono un elevato numero di inalazioni al bisogno con DuoResp Spiromax è necessario un attento monitoraggio delle reazioni avverse correlate alla dose.

Dosi raccomandate:

Adulti e adolescenti (di età pari o superiore ai 12 anni): la dose di mantenimento raccomandata è di 2 inalazioni al giorno, un'inalazione mattina e sera o 2 inalazioni al mattino o alla sera. Per alcuni pazienti potrebbe essere indicata una dose di mantenimento di 2 inalazioni due volte al giorno. I pazienti devono assumere 1 ulteriore inalazione al bisogno in risposta ai sintomi. Se i sintomi persistono dopo alcuni minuti, si deve assumere un'ulteriore inalazione. Non si devono superare le 6 inalazioni contemporaneamente.

Una dose giornaliera totale superiore alle 8 inalazioni di norma non è necessaria; tuttavia, per un periodo di tempo limitato si potrebbe ricorrere a una dose giornaliera totale fino a 12 inalazioni. Ai pazienti che effettuano più di 8 inalazioni al giorno si deve fortemente raccomandare di consultare un medico. Tali pazienti dovranno essere rivalutati e si dovrà riconsiderare la loro terapia di mantenimento.

Broncopneumopatia cronica ostruttiva (BPCO)

Dosi raccomandate:

Adulti (di età pari o superiore ai 18 anni): 2 inalazioni due volte al giorno

Popolazioni speciali:

Pazienti anziani (≥65 anni di età)

Non vi sono requisiti particolari per quanto riguarda il dosaggio nei pazienti anziani.

Pazienti con compromissione renale o epatica

Non vi sono dati disponibili sull'uso di un'associazione a dose fissa di budesonide e formoterolo fumarato diidrato in pazienti con compromissione epatica o renale. Poiché budesonide e formoterolo sono eliminati principalmente tramite metabolismo epatico, nei pazienti con cirrosi epatica severa ci si può attendere una maggiore esposizione.

Popolazione pediatrica

La sicurezza e l'efficacia di DuoResp Spiromax nei pazienti pediatrici di età inferiore ai 12 anni non sono state stabilite. Non ci sono dati disponibili.

Non è raccomandato l'uso di questo medicinale nei bambini di età inferiore ai 12 anni.

Modo di somministrazione

Solo per uso inalatorio.

L'inalatore Spiromax è azionato dalla respirazione e dal flusso inspiratorio, il che significa che i principi attivi vengono erogati nelle vie respiratorie quando il paziente inala attraverso il boccaglio. È stato dimostrato che i pazienti con asma da moderata a severa sono in grado di generare un flusso inspiratorio sufficiente affinché Spiromax eroghi la dose terapeutica (vedere paragrafo 5.1).

Per ottenere un trattamento efficace, DuoResp Spiromax deve essere utilizzato correttamente. Per questa ragione, i pazienti devono essere invitati a leggere attentamente il foglio illustrativo e a seguire le istruzioni per l'uso descritte in dettaglio al suo interno.

L'uso di DuoResp Spiromax segue tre passaggi, di seguito illustrati: aprire, respirare e chiudere.

Aprire: tenere lo Spiromax con il cappuccio protettivo in basso e aprire il cappuccio piegandolo verso il basso finché non risulta completamente aperto e si avverte un clic.

Respirare: posizionare il boccaglio tra i denti chiudendolo fra le labbra; non mordere il boccaglio dell'inalatore. Inspirare vigorosamente e profondamente attraverso il boccaglio. Rimuovere lo Spiromax dalla bocca e trattenere il respiro per 10 secondi o finché possibile per il paziente.

Chiudere: espirare delicatamente e richiudere il cappuccio protettivo

È anche importante consigliare ai pazienti di non agitare l'inalatore prima dell'uso, a non espirare attraverso lo Spiromax e a non ostruire le prese d'aria quando si stanno preparando alla fase del "Respirare".

Si deve inoltre consigliare ai pazienti di sciacquarsi la bocca con acqua dopo l'inalazione (vedere paragrafo 4.4).

Il paziente potrebbe avvertire un certo sapore dovuto all'eccipiente lattosio quando utilizza DuoResp Spiromax.

4.3 Controindicazioni

Ipersensibilità ai principi attivi o ad uno qualsiasi degli eccipienti elencati al paragrafo 6.1.

4.4 Avvertenze speciali e precauzioni d'impiego

Raccomandazioni sulla somministrazione

I pazienti devono essere regolarmente riesaminati dal medico prescrittore/personale sanitario in modo che la dose di DuoResp Spiromax resti ottimale. La dose deve essere ridotta gradualmente al livello di dose più basso che consente di mantenere un efficace controllo dei sintomi. Una volta raggiunto il controllo dei sintomi dell'asma, si potrà prendere in considerazione una riduzione graduale della dose di DuoResp Spiromax. Se è appropriato effettuare una riduzione graduale a un dosaggio inferiore a quello disponibile per DuoResp Spiromax, è necessario passare a un'associazione a dose fissa di budesonide e formoterolo fumarato alternativa contenente una dose inferiore del corticosteroide per via inalatoria.

È importante esaminare regolarmente i pazienti durante la riduzione graduale della dose.

Ai pazienti si deve consigliare di tenere sempre a disposizione l'inalatore da utilizzare al bisogno, sia che si tratti di DuoResp Spiromax (per i pazienti asmatici che utilizzano DuoResp Spiromax come terapia di mantenimento e sollievo) o un altro broncodilatatore a rapida azione (per i pazienti asmatici che utilizzano DuoResp Spiromax solo come terapia di mantenimento).

Si raccomanda una diminuzione graduale della dose quando si pone fine al trattamento, che non deve essere interrotto bruscamente. La sospensione completa dei corticosteroidi per via inalatoria non deve essere presa in considerazione a meno che non sia temporaneamente richiesta per confermare la diagnosi di asma.

Si deve ricordare ai pazienti di assumere la dose di mantenimento di DuoResp Spiromax secondo la prescrizione medica, anche in assenza di sintomi. L'uso profilattico di DuoResp Spiromax, per esempio prima dell'esercizio fisico, non è stato studiato. Le inalazioni al bisogno di DuoResp Spiromax devono essere effettuate in risposta ai sintomi, ma non sono destinate al regolare uso profilattico, per esempio prima dell'esercizio fisico. Se necessitano frequentemente di broncodilatazione senza una necessità corrispondente di aumentare la dose di corticosteroidi per via inalatoria, deve essere usata una terapia di sollievo alternativa.

Deterioramento della malattia

Durante il trattamento con DuoResp Spiromax possono verificarsi gravi reazioni avverse e riacutizzazioni correlate all'asma. Ai pazienti deve essere richiesto di proseguire il trattamento, ma di consultare un medico se i sintomi dell'asma rimangono incontrollati o peggiorano dopo l'inizio del trattamento con DuoResp Spiromax.

Se i pazienti rilevano inefficacia del trattamento o eccedono la dose massima raccomandata di DuoResp Spiromax, si deve richiedere un parere medico (vedere paragrafo 4.2). Un improvviso e progressivo peggioramento nel controllo dell'asma o della BPCO rappresenta un potenziale pericolo di vita e il paziente deve sottoporsi a una valutazione medica d'urgenza. In tale situazione, si deve considerare la necessità di aumentare la terapia con corticosteroidi, per esempio con un ciclo di corticosteroidi per via orale o un trattamento antibiotico in caso di infezione.

I pazienti non devono iniziare il trattamento con DuoResp Spiromax durante una riacutizzazione o qualora presentino un peggioramento significativo o deterioramento acuto dell'asma.

Effetti sistemici

Effetti sistemici possono verificarsi con qualsiasi corticosteroide per via inalatoria, soprattutto a dosi elevate prescritte per lunghi periodi. La comparsa di questi effetti è molto meno probabile con il trattamento per via inalatoria che con i corticosteroidi per via orale.

I possibili effetti sistemici comprendono sindrome di Cushing, caratteristiche cushingoidi, soppressione surrenale, ritardi della crescita nei bambini e negli adolescenti, diminuzione della densità minerale ossea, cataratta e glaucoma e, più raramente, una gamma di effetti psicologici e comportamentali che includono iperattività psicomotoria, disturbi del sonno, ansia, depressione o aggressività (in particolare nei bambini) (vedere paragrafo 4.8).

Disturbi visivi

Con l'uso di corticosteroidi sistemici e topici possono essere riferiti disturbi visivi. Se un paziente si presenta con sintomi come visione offuscata o altri disturbi visivi, è necessario considerare il rinvio a un oculista per la valutazione delle possibili cause che possono includere cataratta, glaucoma o malattie rare come la corioretinopatia sierosa centrale (CSCR), che sono state segnalate dopo l'uso di corticosteroidi sistemici e topici.

Effetti sulla densità ossea

Si devono prendere in considerazione i potenziali effetti sulla densità ossea, in particolare nei pazienti trattati a dosi elevate per periodi prolungati e con coesistenti fattori di rischio per l'osteoporosi.

Studi a lungo termine con budesonide per via inalatoria negli adulti a dosi giornaliere da 800 microgrammi (dose preimpostata) non hanno mostrato effetti significativi sulla densità minerale ossea. Non sono disponibili informazioni sull'effetto di un'associazione a dose fissa di budesonide/formoterolo fumarato diidrato a dosi più elevate.

Funzione surrenale

Il trattamento con steroidi sistemici aggiuntivi o budesonide per via inalatoria non deve essere interrotto bruscamente.

Il trattamento prolungato con dosi elevate di corticosteroidi per via inalatoria, soprattutto a dosi superiori a quelle raccomandate, può determinare anche una soppressione surrenale clinicamente significativa. In periodi di stress, come infezioni gravi o interventi chirurgici di elezione, deve quindi essere presa in considerazione una copertura addizionale con corticosteroidi sistemici. Una rapida riduzione della dose di steroidi può indurre una crisi surrenale acuta. I sintomi e i segni che si potrebbero osservare in una crisi surrenale acuta possono essere alquanto vaghi, ma possono includere anoressia, dolore addominale, perdita di peso, stanchezza, cefalea, nausea, vomito, ridotto livello di coscienza, convulsioni, ipotensione e ipoglicemia.

Broncospasmo paradossale

Dopo la somministrazione si può verificare broncospasmo paradossale, con un aumento immediato di respiro sibilante e affannoso. Se il paziente manifesta broncospasmo paradossale, DuoResp Spiromax deve essere immediatamente interrotto, il paziente deve essere valutato e, se necessario, si deve istituire una terapia alternativa. Il broncospasmo paradossale risponde all'inalazione di broncodilatatori a rapida azione e deve essere trattato immediatamente (vedere paragrafo 4.8).

Passaggio dalla terapia orale

Se sussistono ragioni per supporre una compromissione della funzione surrenale causata da una precedente terapia sistemica con steroidi, si deve prestare attenzione quando si avviano i pazienti a una terapia di associazione a dose fissa di budesonide/formoterolo fumarato.

I benefici della terapia con budesonide per via inalatoria dovrebbero di norma ridurre al minimo la necessità di steroidi orali, ma nei pazienti che provengono da una terapia con steroidi orali può permanere il rischio di compromissione della riserva surrenale per un periodo di tempo considerevole. La guarigione potrebbe richiedere una notevole quantità di tempo dopo la sospensione della terapia con steroidi orali e per questo nei pazienti steroide-dipendenti avviati a budesonide per via inalatoria può permanere il rischio di compromissione della funzione surrenale per un periodo di tempo considerevole. In tali circostanze si deve effettuare il regolare monitoraggio della funzione dell'asse ipotalamico-pituitario-corticosurrenale (hypothalamic pituitary adrenocortical, HPA).

Durante il passaggio da una terapia orale a una terapia di associazione a dose fissa con budesonide/formoterolo fumarato, si osserverà un'azione sistemica degli steroidi generalmente inferiore, che potrà dar luogo all'insorgenza di sintomi allergici o artritici quali rinite, eczema e dolore muscolare e articolare. In queste condizioni si deve iniziare un trattamento specifico. Si deve sospettare un effetto generale insufficiente dei glucocorticoidi qualora, in rari casi, dovessero verificarsi sintomi quali stanchezza, cefalea, nausea e vomito. In questi casi è talvolta necessario un aumento temporaneo della dose dei glucocorticoidi orali.

Infezioni del cavo orale

Per ridurre al minimo il rischio di infezione da candida nel tratto orofaringeo, si deve istruire il paziente a sciacquarsi la bocca con acqua dopo l'inalazione della dose. In caso di mugugno, il paziente deve sciacquarsi la bocca con acqua anche dopo le inalazioni effettuate al bisogno (vedere paragrafo 4.2).

Popolazione pediatrica

Si raccomanda di controllare periodicamente la statura dei bambini in trattamento prolungato con corticosteroidi per via inalatoria. Se la crescita risulta rallentata, la terapia deve essere rivalutata al fine di ridurre le dosi di corticosteroidi inalatorio fino alla dose più bassa alla quale si ha un effettivo controllo dell'asma, se possibile. I benefici della terapia con corticosteroidi e i possibili rischi di soppressione della crescita devono essere attentamente ponderati. Inoltre, si deve prendere in considerazione l'eventualità di rinviare il paziente a uno specialista in pneumologia pediatrica.

Dati limitati provenienti da studi a lungo termine suggeriscono che la maggior parte dei bambini e degli adolescenti trattati con budesonide per via inalatoria, raggiunge un'adeguata statura da adulto. Tuttavia è stata osservata una piccola riduzione iniziale, ma transitoria, nell'accrescimento (circa 1 cm). Ciò si verifica in genere entro il primo anno di trattamento.

Popolazione affetta da BPCO

Non sono disponibili dati da studi clinici su DuoResp Spiromax in pazienti affetti da BPCO con FEV₁ pre-broncodilatatore >50% del valore normale previsto e con FEV₁ post-broncodilatatore <70% del valore normale previsto (vedere paragrafo 5.1).

Polmonite

Un aumento della incidenza di polmonite, tra cui polmonite che richiede il ricovero in ospedale, è stata osservata in pazienti con BPCO in trattamento con corticosteroidi per via inalatoria. Vi è qualche evidenza di un aumentato rischio di polmonite con l'aumento della dose di steroidi ma questo non è stato dimostrato in maniera conclusiva dagli studi.

Non c'è evidenza clinica conclusiva di differenze all'interno della classe circa l'entità del rischio di polmonite tra i corticosteroidi inalatori.

I medici devono rimanere vigili per il possibile sviluppo di polmonite nei pazienti con BPCO poiché le manifestazioni cliniche di questo tipo di infezioni si sovrappongono ai sintomi delle riacutizzazioni di BPCO.

I fattori di rischio della polmonite in pazienti con BPCO comprendono il fumo, l'età avanzata, il basso indice di massa corporea (BMI) e la BPCO severa.

Interazioni con altri medicinali

Il trattamento concomitante con itraconazolo, ritonavir o altri potenti inibitori del CYP3A4 deve essere evitato (vedere paragrafo 4.5). Se ciò non fosse possibile, l'intervallo di tempo tra le somministrazioni dei medicinali che interagiscono tra loro deve essere il più lungo possibile. L'associazione di budesonide/formoterolo fumarato a dose fissa non è raccomandata nei pazienti che utilizzano potenti inibitori del CYP3A4.

Precauzioni con malattie speciali

Un'associazione a dose fissa di budesonide e formoterolo fumarato diidrato deve essere somministrata con cautela nei pazienti con tireotossicosi, feocromocitoma, diabete mellito, ipopotassiemia non trattata, cardiomiopatia ipertrofica ostruttiva, stenosi subvalvolare aortica idiopatica, ipertensione severa, aneurisma o altri gravi disturbi cardiovascolari quali cardiopatia ischemica, tachiaritmia o insufficienza cardiaca severa.

Deve essere osservata cautela nel trattamento di pazienti con prolungamento dell'intervallo QTc. Il formoterolo stesso può indurre un prolungamento dell'intervallo QTc.

La necessità e la dose di corticosteroidi per via inalatoria devono essere rivalutate nei pazienti con tubercolosi polmonare attiva o quiescente, e infezioni micotiche e virali delle vie aeree.

Nei pazienti diabetici devono essere presi in considerazione controlli supplementari della glicemia.

β₂-adrenocettori agonisti

Dosi elevate di β₂-adrenocettori agonisti possono determinare un'ipopotassiemia potenzialmente grave. L'effetto di un trattamento concomitante con β₂-adrenocettori agonisti e medicinali che possono causare ipopotassiemia o potenziare un effetto ipopotassiemico, per esempio derivati xantini, steroidi e diuretici, può sommarsi a un possibile effetto ipopotassiemico del β₂-adrenocettore agonista.

Il trattamento con β₂-adrenocettori agonisti può determinare un aumento dei livelli ematici di insulina, acidi grassi liberi, glicerolo e corpi chetonici.

Si raccomanda particolare cautela nell'asma instabile che necessita di un uso variabile di broncodilatatori per l'uso al bisogno, nell'asma acuta severa, in quanto il rischio associato può essere aumentato dall'ipossia, e in altre condizioni in cui la probabilità di ipopotassiemia è maggiore. Si raccomanda in tali circostanze di monitorare i livelli di potassio sierico.

Eccipienti

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

4.5 Interazione con altri medicinali ed altre forme d'interazione

Interazioni farmacocinetiche

È probabile che inibitori potenti del CYP3A4 (es. ketoconazolo, itraconazolo, voriconazolo, posaconazolo, claritromicina, telitromicina, nefazodone e inibitori dell'HIV-proteasi) aumentino notevolmente i livelli plasmatici di budesonide e l'uso concomitante deve essere evitato. Se ciò non fosse possibile, l'intervallo di tempo tra la somministrazione dell'inibitore e quella di budesonide deve essere il più lungo possibile (vedere paragrafo 4.4). La terapia di mantenimento e sollievo con un'associazione a dose fissa di budesonide e formoterolo fumarato diidrato non è raccomandata nei pazienti che utilizzano inibitori potenti del CYP3A4.

Il ketoconazolo, un inibitore potente del CYP3A4, 200 mg una volta al giorno, ha aumentato in media di sei volte i livelli plasmatici di budesonide somministrata in concomitanza per via orale (dose singola da 3 mg). Se somministrato 12 ore dopo budesonide, la concentrazione è risultata aumentata in media solo di tre volte, il che dimostra che la separazione dei tempi di somministrazione può ridurre l'aumento dei livelli plasmatici. Dati limitati riguardo a questa interazione relativi a budesonide per via inalatoria a dosi elevate indicano che può verificarsi un notevole aumento dei livelli plasmatici (in media di quattro volte) se itraconazolo, 200 mg una volta al giorno, viene somministrato in concomitanza con budesonide per via inalatoria (dose singola da 1000 microgrammi).

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

Interazioni farmacodinamiche

I β -bloccanti adrenergici possono indebolire o inibire l'effetto del formoterolo. Pertanto, una terapia con un'associazione a dose fissa di budesonide e formoterolo fumarato diidrato non deve essere somministrata contemporaneamente ai beta-bloccanti adrenergici (inclusi i colliri) salvo in casi di necessità.

Il trattamento concomitante con chinidina, disopiramide, procainamide, fenotiazine, antistaminici (terfenadina) e antidepressivi triciclici può prolungare l'intervallo QTc e aumentare il rischio di aritmie ventricolari.

Inoltre, L-Dopa, L-tiroxina, ossitocina e l'alcool possono indebolire la tolleranza cardiaca nei confronti dei β_2 -simpaticomimetici.

Il trattamento concomitante con inibitori delle monoamino ossidasi, compresi medicinali con proprietà simili come furazolidone e procarbazine, può scatenare reazioni ipertensive.

Sussiste un rischio elevato di aritmie in pazienti sottoposti contemporaneamente ad anestesia con idrocarburi alogenati.

L'uso concomitante di altri medicinali β -adrenergici e anticolinergici può avere un potenziale effetto broncodilatatorio additivo.

L'ipopotassiemia può accrescere la tendenza alle aritmie nei pazienti trattati con glicosidi digitali.

Non sono state osservate interazioni di budesonide e formoterolo con altri medicinali utilizzati nel trattamento dell'asma.

Popolazione pediatrica

Sono stati effettuati studi d'interazione solo negli adulti.

4.6 Fertilità, gravidanza e allattamento

Gravidanza

Per una terapia con un'associazione a dose fissa di budesonide e formoterolo fumarato diidrato o il trattamento concomitante con formoterolo e budesonide non sono disponibili dati clinici relativi a gravidanze esposte. Dati di uno studio sullo sviluppo embrio-fetale nel ratto non hanno evidenziato prove di ulteriori effetti dovuti all'associazione.

Non sono disponibili dati adeguati sull'uso del formoterolo nelle donne in gravidanza. In studi su animali, il formoterolo ha causato reazioni avverse in relazione alla riproduzione a livelli di esposizione sistemica molto elevati (vedere paragrafo 5.3).

Dati su circa 2000 gravidanze esposte indicano che non vi è alcun aumento del rischio di teratogenicità associato all'uso di budesonide per via inalatoria. In studi su animali, è stato dimostrato che i glucocorticoidi inducono malformazioni (vedere paragrafo 5.3), fatto probabilmente non rilevante per l'uomo alle dosi raccomandate.

Studi su animali hanno inoltre rilevato la correlazione fra un eccesso di glucocorticoidi in età prenatale e l'aumento del rischio di crescita intrauterina ritardata, malattia cardiovascolare nell'adulto e modifiche permanenti nella densità dei recettori dei glucocorticoidi nonché nel turnover e nel comportamento dei neurotrasmettitori a esposizioni inferiori all'intervallo di dose teratogenico.

Una terapia con un'associazione a dose fissa di budesonide e formoterolo fumarato diidrato deve essere usata in gravidanza solo se i benefici sono superiori ai potenziali rischi. La budesonide deve

essere utilizzata alla dose efficace più bassa necessaria per il mantenimento di un adeguato controllo dell'asma.

Allattamento

La budesonide viene escreta nel latte materno. Tuttavia, alle dosi terapeutiche non sono attesi effetti sul lattante. Non è noto se il formoterolo passi nel latte materno umano. Nei ratti, piccole quantità di formoterolo sono state riscontrate nel latte materno. La somministrazione di una terapia con un'associazione a dose fissa di budesonide e formoterolo fumarato diidrato in donne in allattamento deve essere presa in considerazione solo se il beneficio atteso per la madre è maggiore di ogni possibile rischio per il bambino.

Fertilità

Non ci sono dati disponibili relativi ai potenziali effetti di budesonide sulla fertilità. Gli studi sulla riproduzione animale con formoterolo hanno dimostrato una certa riduzione della fertilità nei ratti maschi dopo elevata esposizione sistemica (vedere paragrafo 5.3).

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

DuoResp Spiromax non altera o altera in modo trascurabile la capacità di guidare veicoli o di usare macchinari.

4.8 Effetti indesiderati

Riassunto del profilo di sicurezza

Poiché DuoResp Spiromax contiene sia budesonide sia formoterolo, può verificarsi lo stesso quadro di reazioni avverse riportato per queste sostanze. Non sono stati osservati aumenti nell'incidenza di reazioni avverse in seguito alla somministrazione concomitante dei due composti. Le reazioni avverse più comuni sono reazioni avverse farmacologicamente prevedibili della terapia con β_2 -adrenocettori agonisti, come tremore e palpitazioni. Tali reazioni tendono a essere di grado lieve e solitamente scompaiono entro pochi giorni di trattamento. In una sperimentazione clinica di 3 anni con budesonide per la BPCO, si sono verificate ecchimosi e polmonite con una frequenza rispettivamente del 10% e del 6%, rispetto al 4% e al 3% del gruppo placebo (rispettivamente $p < 0,001$ e $p < 0,01$).

Tabella delle reazioni avverse

Le reazioni avverse associate a budesonide o formoterolo sono riportate di seguito ed elencate in base alla classificazione per sistemi e organi e frequenza. Le frequenze sono definite come: molto comune ($\geq 1/10$), comune ($\geq 1/100$, $< 1/10$), non comune ($\geq 1/1.000$, $< 1/100$), raro ($\geq 1/10.000$, $< 1/1.000$), molto raro ($< 1/10.000$) e non nota (la frequenza non può essere definita sulla base dei dati disponibili).

Classificazione per sistemi e organi	Frequenza	Reazione avversa
Infezioni e infestazioni	Comune	Infezioni da candida del tratto orofaringeo, polmonite (nei pazienti con BPCO)
Disturbi del sistema immunitario	Raro	Reazioni di ipersensibilità immediate e ritardate, es. esantema, orticaria, prurito, dermatite, angioedema e reazione anafilattica
Patologie endocrine	Molto raro	Sindrome di Cushing, soppressione surrenale, ritardi nella crescita, riduzione della densità minerale ossea
Disturbi del metabolismo e della nutrizione	Raro	Ipopotassiemia
	Molto raro	Iperglicemia

Disturbi psichiatrici	Non comune	Aggressività, iperattività psicomotoria, ansia, disturbi del sonno
	Molto raro	Depressione, modificazioni comportamentali (prevalentemente nei bambini)
Patologie del sistema nervoso	Comune	Cefalea, tremore
	Non comune	Capogiri
	Molto raro	Disturbi del gusto
Patologie dell'occhio	Molto raro	Cataratta e glaucoma
	Non comune	Visione, offuscata (vedere anche il paragrafo 4.4)
Patologie cardiache	Comune	Palpitazioni
	Non comune	Tachicardia
	Raro	Aritmie cardiache, es. fibrillazione atriale, tachicardia sopraventricolare, extrasistoli
	Molto raro	Angina pectoris. Prolungamento dell'intervallo QTc
Patologie vascolari	Molto raro	Variazione della pressione arteriosa
Patologie respiratorie, toraciche e mediastiniche	Comune	Lieve irritazione alla gola, tosse, disfonia inclusa raucedine
	Raro	Broncospasmo
	Molto raro	Broncospasmo paradossso
Patologie gastrointestinali	Non comune	Nausea
Patologie della cute e del tessuto sottocutaneo	Non comune	Lividi
Patologie del sistema muscoloscheletrico e del tessuto connettivo	Non comune	Crampi muscolari

Descrizione di reazioni avverse selezionate

L'infezione da candida nel tratto orofaringeo è dovuta al deposito dei principi attivi. Consigliando al paziente di sciacquarsi la bocca con acqua dopo ogni dose si ridurrà al minimo tale rischio. L'infezione da candida nel tratto orofaringeo solitamente risponde al trattamento topico con antimicotici senza la necessità di sospendere i corticosteroidi per via inalatoria. In caso di mugugno, il paziente deve sciacquarsi la bocca con acqua anche dopo le inalazioni effettuate al bisogno.

La possibilità di broncospasmo paradossso è molto rara - interessa 1 persona su 10.000 - con un aumento immediato del respiro sibilante e affannoso. Il broncospasmo paradossso risponde ai broncodilatatori per via inalatoria a rapida azione e deve essere trattato immediatamente. DuoResp Spiromax deve essere immediatamente interrotto, il paziente deve essere valutato e, se necessario, si deve istituire una terapia alternativa (vedere paragrafo 4.4).

Effetti sistemici dei corticosteroidi per via inalatoria si possono verificare soprattutto a dosi elevate prescritte per lunghi periodi. La comparsa di questi effetti è molto meno probabile che con i corticosteroidi per via orale. I possibili effetti sistemici includono sindrome di Cushing, caratteristiche cushingoidi, soppressione surrenale, ritardi della crescita nei bambini e negli adolescenti, diminuzione della densità minerale ossea, cataratta e glaucoma. Può inoltre verificarsi una maggiore suscettibilità alle infezioni e una compromissione della capacità di adattarsi allo stress. Gli effetti probabilmente dipendono da dose, tempo di esposizione, esposizione concomitante e precedente a steroidi e sensibilità individuale.

Il trattamento con β_2 -adrenocettori agonisti può determinare un aumento dei livelli ematici di insulina, acidi grassi liberi, glicerolo e corpi chetonici.

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 riportato nell'Appendice V.

4.9 Sovradosaggio

Un sovradosaggio di formoterolo produrrebbe effetti tipici dei β_2 -adrenocettori agonisti: tremore, cefalea, palpitazioni. Sono stati riportati casi isolati di sintomi di tachicardia, iperglicemia, ipopotassiemia, prolungamento dell'intervallo QTc, aritmia, nausea e vomito. Può essere indicato il trattamento sintomatico e di supporto. Una dose da 90 microgrammi somministrata nell'arco di tre ore in pazienti con ostruzione bronchiale acuta non ha destato preoccupazioni circa la sicurezza.

Non si prevede che un sovradosaggio acuto di budesonide, anche a dosi eccessive, possa essere un problema clinico. L'uso cronico a dosi eccessive può dar luogo a effetti sistemici dovuti ai glucocorticoidi, come ipercorticismo e soppressione surrenale.

Qualora si renda necessaria una sospensione della terapia con DuoResp Spiromax a causa di un sovradosaggio del formoterolo, un componente del medicinale, si deve prendere in considerazione una adeguata terapia con un corticosteroide per via inalatoria.

5. PROPRIETÀ FARMACOLOGICHE

5.1 Proprietà farmacodinamiche

Categoria farmacoterapeutica: farmaci per le patologie ostruttive delle vie respiratorie, adrenergici ed altri farmaci per le sindromi ostruttive delle vie respiratorie.

Codice ATC: R03AK07

Meccanismo d'azione ed effetti farmacodinamici

DuoResp Spiromax contiene formoterolo e budesonide, che presentano un meccanismo d'azione diverso e mostrano effetti additivi in termini di riduzione delle riacutizzazioni dell'asma. Le proprietà specifiche di budesonide e formoterolo consentono di utilizzarne l'associazione come terapia di mantenimento e sollievo o come trattamento di mantenimento per l'asma.

Budesonide

Budesonide è un glucocorticoide che, quando inalato, esercita un'azione antinfiammatoria dose-dipendente sulle vie respiratorie, con conseguente riduzione dei sintomi e diminuzione delle riacutizzazioni dell'asma. La budesonide per via inalatoria comporta meno reazioni avverse gravi rispetto ai corticosteroidi per via sistemica. L'esatto meccanismo responsabile dell'effetto antinfiammatorio dei glucocorticoidi non è noto.

Formoterolo

Formoterolo è un β_2 -adrenocettore agonista che, quando inalato, induce un rapido e prolungato rilassamento della muscolatura bronchiale liscia nei pazienti con ostruzione reversibile delle vie aeree. L'effetto broncodilatatore è dose-dipendente e si manifesta entro 1-3 minuti. La durata dell'effetto è di almeno 12 ore dopo una singola dose.

Efficacia e sicurezza clinica

Asma

Terapia di mantenimento con budesonide/formoterolo

Studi clinici condotti su soggetti adulti hanno dimostrato che l'aggiunta di formoterolo a budesonide migliora i sintomi dell'asma e la funzione polmonare, oltre a ridurre le riacutizzazioni.

In due studi di 12 settimane, l'effetto di budesonide/formoterolo sulla funzione polmonare è risultato uguale a quello della libera associazione di budesonide e formoterolo e ha superato quello della sola budesonide. Tutti i bracci di trattamento prevedevano l'utilizzo al bisogno di un β_2 -adrenocettore agonista a rapida azione. Non sono emersi segni di attenuazione dell'effetto antiasmatico nel corso del tempo.

Terapia di mantenimento e sollievo con budesonide/formoterolo per l'asma

Un totale di 12.076 pazienti asmatici sono stati inclusi in 5 studi clinici condotti in doppio cieco (4447 sono stati randomizzati per la terapia di mantenimento e sollievo con budesonide/formoterolo) per 6 o 12 mesi. I pazienti dovevano essere sintomatici nonostante l'uso di glucocorticoidi per via inalatoria.

La terapia di mantenimento e sollievo con budesonide/formoterolo ha prodotto riduzioni statisticamente significative e clinicamente importanti delle riacutizzazioni gravi per tutti i casi confrontati nei 5 studi. In particolare un confronto con budesonide/formoterolo a una dose di mantenimento più alta con terbutalina per il sollievo dei sintomi (studio 735) e budesonide/formoterolo alla stessa dose di mantenimento con formoterolo o terbutalina per il sollievo dei sintomi (studio 734) (vedere tabella seguente). Nello Studio 735, funzione polmonare, controllo dei sintomi e utilizzo del medicinale di sollievo sono risultati simili in tutti i gruppi di trattamento. Nello Studio 734, i sintomi e l'uso del medicinale di sollievo sono apparsi ridotti e la funzione polmonare migliorata, rispetto a entrambi i trattamenti di confronto. Nei 5 studi combinati, i pazienti che hanno ricevuto la terapia di mantenimento e sollievo con budesonide/formoterolo non hanno fatto ricorso a inalazioni di sollievo in media nel 57% dei giorni di trattamento. Non sono emersi segni di sviluppo di tolleranza nel corso del tempo.

Panoramica delle riacutizzazioni gravi negli studi clinici

Numero dello studio, durata	Gruppi di trattamento	N	Riacutizzazioni gravi ^a	
			Eventi	Eventi/paziente-anno
Studio 735 6 mesi	Budesonide/formoterolo fumarato diidrato 160/4,5 μg BD + al bisogno	1103	125	0,23^b
	Budesonide/formoterolo fumarato diidrato 320/9 μ g BD + terbutalina 0,4 mg al bisogno	1099	173	0,32
	Salmeterolo/fluticasone 2 x 25/125 μ g BD + terbutalina 0,4 mg al bisogno	1119	208	0,38
Studio 734 12 mesi	Budesonide/formoterolo fumarato diidrato 160/4,5 μg BD + al bisogno	1107	194	0,19^b
	Budesonide/formoterolo fumarato diidrato 160/4,5 μ g BD + formoterolo 4,5 mg al bisogno	1137	296	0,29
	Budesonide/formoterolo fumarato diidrato 160/4,5 μ g BD + terbutalina 0,4 mg al bisogno	1138	377	0,37

^a Trattamento in regime di ospedalizzazione/pronto soccorso o trattamento con steroidi per via orale

^b La riduzione del tasso di riacutizzazioni è statisticamente significativa (valore $P < 0,01$) per entrambi i confronti

Sono state dimostrate efficacia e sicurezza comparabili negli adulti e negli adolescenti nel corso di 6 studi condotti in doppio cieco, compresi i 5 studi riportati in precedenza e un ulteriore studio nel quale la dose di mantenimento era più elevata, pari a 160/4,5 microgrammi, due inalazioni due volte al giorno. Tali valutazioni sono state condotte su un totale di 14.385 pazienti asmatici, 1.847 dei quali adolescenti. I pazienti adolescenti che hanno effettuato più di 8 inalazioni per almeno un giorno nel contesto della terapia di mantenimento e sollievo con budesonide/formoterolo sono stati in numero limitato, e tale utilizzo è risultato poco frequente.

In altri 2 studi su pazienti che si sono rivolti al medico per sintomi acuti dell'asma, budesonide/formoterolo hanno fornito un sollievo rapido ed efficace della broncocostrizione, simile a salbutamolo e formoterolo.

Broncopneumopatia cronica ostruttiva (BPCO)

In due studi di 12 mesi si è valutato l'effetto sulla funzione polmonare e il tasso di riacutizzazioni (definito come cicli di steroidi per via orale e/o cicli di antibiotici e/o ospedalizzazioni) nei pazienti con BPCO severa. La FEV₁ mediana all'inclusione nelle sperimentazioni era pari al 36% del valore normale previsto. Il numero medio di riacutizzazioni per anno (come definito sopra) è risultato significativamente ridotto con budesonide/formoterolo rispetto al trattamento con formoterolo da solo o placebo (tasso medio 1,4 rispetto all'1,8-1,9 nel gruppo placebo/formoterolo). Il numero medio di giorni di trattamento con corticosteroidi orali/paziente durante i 12 mesi è apparso leggermente ridotto nel gruppo con budesonide/formoterolo (7-8 giorni/paziente/anno rispetto a 11-12 e 9-12 giorni, rispettivamente nei gruppi placebo e formoterolo). Per quanto concerne le variazioni nei parametri della funzione polmonare, come FEV₁, l'associazione budesonide/formoterolo non è risultata superiore al trattamento con formoterolo da solo.

Picco di flusso inspiratorio mediante il dispositivo Spiromax

Per valutare il picco di flusso inspiratorio (Peak Inspiratory Flow Rate, PIFR) e altri parametri di inalazione correlati, è stato effettuato uno studio con placebo, randomizzato e in aperto, su bambini e adolescenti con asma (età 6-17 anni), adulti con asma (età 18-45 anni), adulti con broncopneumopatia cronica ostruttiva (BPCO) (età >50 anni) e volontari sani (età 18-45 anni), attraverso il confronto tra l'inalazione con il dispositivo Spiromax (contenente placebo) e l'inalazione con un inalatore a polvere secca multidose reperibile in commercio (contenente placebo). In questi gruppi di soggetti è stato valutato anche l'impatto del potenziamento della formazione nella tecnica di inalazione mediante inalatore a polvere secca sulla velocità e sul volume di inalazione. I dati dello studio indicano che, a prescindere dall'età e dalla gravità della patologia sottostante, i bambini, gli adolescenti e gli adulti con asma nonché i pazienti con BPCO erano in grado di generare un flusso inspiratorio sufficiente attraverso il dispositivo Spiromax simile a quello generato attraverso il dispositivo di inalazione a polvere secca multidose reperibile in commercio. Il PIFR medio generato dai pazienti con asma o BPCO era superiore ai 60 L/min, un tasso di flusso con il quale entrambi i dispositivi studiati sono noti per erogare ai polmoni quantità paragonabili di farmaco. Pochissimi pazienti hanno avuto valori PIFR inferiori a 40 L/min; nei casi in cui i PIFR sono risultati inferiori a 40 L/min non è stato evidenziato alcun raggruppamento per età o gravità della malattia.

5.2 Proprietà farmacocinetiche

Assorbimento

L'associazione a dose fissa di budesonide e formoterolo e i corrispondenti monoprodotti hanno dimostrato di essere bioequivalenti per quanto riguarda l'esposizione sistemica rispettivamente di budesonide e formoterolo. Nonostante ciò, un leggero aumento della soppressione del cortisolo è stato osservato dopo la somministrazione dell'associazione a dose fissa rispetto ai singoli prodotti. La differenza è considerata priva di impatto sulla sicurezza clinica.

Non vi è alcuna evidenza di interazioni farmacocinetiche tra budesonide e formoterolo.

I parametri farmacocinetici per le rispettive sostanze sono risultati comparabili dopo la somministrazione di budesonide e formoterolo singolarmente o in associazione a dose fissa. Per la budesonide, la AUC è risultata leggermente più elevata, la velocità di assorbimento più rapida e la concentrazione plasmatica massima più alta dopo la somministrazione dell'associazione fissa. Per il formoterolo, la concentrazione plasmatica massima è risultata simile dopo la somministrazione dell'associazione fissa. Budesonide per via inalatoria viene assorbita rapidamente e la concentrazione plasmatica massima viene raggiunta entro 30 minuti dall'inalazione. Negli studi, la deposizione polmonare media di budesonide dopo l'inalazione tramite l'inalatore a polvere variava dal 32% al 44% della dose erogata. La biodisponibilità sistemica è pari a circa il 49% della dose erogata. Nei bambini di 6-16 anni di età, la deposizione polmonare rientra nel medesimo intervallo di valori degli adulti a parità di dose somministrata. Le concentrazioni plasmatiche derivanti non sono state determinate.

Formoterolo per via inalatoria viene assorbito rapidamente e la concentrazione plasmatica massima viene raggiunta entro 10 minuti dall'inalazione. Negli studi, la deposizione polmonare media del formoterolo dopo l'inalazione tramite l'inalatore a polvere variava dal 28% al 49% della dose erogata. La biodisponibilità sistemica è pari a circa il 61% della dose erogata.

Distribuzione

Il legame alle proteine plasmatiche è di circa il 50% per il formoterolo e del 90% per la budesonide. Il volume di distribuzione è di circa 4 L/kg per il formoterolo e 3 L/kg per la budesonide. Il formoterolo è inattivato tramite reazioni di coniugazione (si formano metaboliti O-demetilati e deformilati, per lo più rilevati come coniugati inattivi). Budesonide subisce un notevole livello (circa il 90%) di biotrasformazione in metaboliti a bassa attività glucocorticoide al primo passaggio epatico. L'attività glucocorticoide dei metaboliti principali, 6-beta-idrossi-budesonide e 16-alfa-idrossi-prednisolone, è inferiore all'1% rispetto a quella di budesonide. Non esistono indicazioni di interazioni metaboliche o reazioni da sostituzione tra formoterolo e budesonide.

Eliminazione

La maggior parte di una dose di formoterolo viene trasformata tramite il metabolismo epatico seguito da eliminazione renale. Dopo l'inalazione, dall'8% al 13% della dose erogata di formoterolo viene escreta non metabolizzata nelle urine. Formoterolo ha un elevato livello di clearance sistemica (circa 1,4 L/min) e l'emivita terminale è in media di 17 ore.

Budesonide viene eliminata per via metabolica principalmente catalizzata dall'enzima CYP3A4. I metaboliti della budesonide vengono eliminati nelle urine come tali o in forma coniugata. Nelle urine sono stati riscontrati solo livelli trascurabili di budesonide imm modificata. Budesonide ha un'elevata eliminazione sistemica (circa 1,2 L/min) e l'emivita di eliminazione plasmatica dopo somministrazione EV è in media di 4 ore.

Relazioni farmacocinetiche/farmacodinamiche

La farmacocinetica di budesonide o formoterolo nei bambini e nei pazienti con insufficienza renale non è nota. L'esposizione di budesonide e formoterolo può risultare aumentata nei pazienti con epatopatia.

Profilo farmacocinetico di DuoResp Spiromax

In studi farmacocinetici con e senza blocco con carbone, DuoResp Spiromax è stato valutato attraverso un confronto con un prodotto di associazione per via inalatoria a dose fissa autorizzato alternativo contenente gli stessi principi attivi (budesonide e formoterolo), dimostrandone l'equivalenza in termini sia di esposizione sistemica (sicurezza) sia di deposizione polmonare (efficacia).

Linearità/non linearità

L'esposizione sistemica a budesonide e formoterolo è correlata in modo lineare alla dose somministrata.

5.3 Dati preclinici di sicurezza

La tossicità osservata negli studi condotti su animali con budesonide e formoterolo somministrati in associazione o separatamente si è dimostrata sotto forma di effetti associati ad attività farmacologica esagerata.

Negli studi di riproduzione su animali, i corticosteroidi come budesonide hanno dimostrato di indurre malformazioni (palatoschisi, malformazioni scheletriche). Tuttavia, tali risultati sperimentali nell'animale non sembrano rilevanti nell'uomo alle dosi raccomandate. Gli studi di riproduzione su animali con formoterolo hanno dimostrato una certa riduzione della fertilità nei ratti maschi dopo elevata esposizione sistemica e perdite degli impianti embrionali, così come sono state osservate, ad una esposizione molto più elevata rispetto a quella osservata durante l'uso clinico, una riduzione della sopravvivenza post-natale e del peso alla nascita. Tuttavia, tali risultati sperimentali nell'animale non sembrano rilevanti nell'uomo.

6. INFORMAZIONI FARMACEUTICHE

6.1 Elenco degli eccipienti

Lattosio monoidrato (che contiene proteine del latte).

6.2 Incompatibilità

Non pertinente.

6.3 Periodo di validità

3 anni

Dopo l'apertura dell'involucro di alluminio: 6 mesi

6.4 Precauzioni particolari per la conservazione

Non conservare a temperatura superiore ai 25°C

Tenere chiuso il cappuccio protettivo dopo la rimozione dell'involucro di alluminio

6.5 Natura e contenuto del contenitore

L'inalatore è bianco, con un cappuccio protettivo semitrasparente di colore bordeaux. Le parti dell'inalatore a contatto con il medicinale e con la mucosa sono in acrilonitrile butadiene stirene (ABS), polietilene (PE) e polipropilene (PP). Ogni inalatore contiene 120 dosi ed è avvolto in un involucro di alluminio.

Confezioni multiple contenenti 1, 2 o 3 inalatori.

È possibile che non tutte le confezioni siano commercializzate.

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.

7. TITOLARE DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

Teva Pharma B.V.
Swensweg 5, 2031GA Haarlem
Paesi Bassi

8. NUMERO(I) DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

EU/1/14/920/001

EU/1/14/920/002

EU/1/14/920/003

9. DATA DELLA PRIMA AUTORIZZAZIONE/RINNOVO DELL'AUTORIZZAZIONE

Data della prima autorizzazione: 28 Aprile 2014

Data del rinnovo più recente: 8 Aprile 2019

10. DATA DI REVISIONE DEL TESTO

Informazioni più dettagliate su questo medicinale sono disponibili sul sito web dell'Agenzia europea dei medicinali: <http://www.ema.europa.eu>

1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE

DuoResp Spiromax 320 microgrammi/9 microgrammi polvere per inalazione

2. COMPOSIZIONE QUALITATIVA E QUANTITATIVA

Ogni dose erogata (dose che fuoriesce dal boccaglio) contiene 320 microgrammi di budesonide e 9 microgrammi di formoterolo fumarato diidrato.

Ciò equivale a una dose preimpostata di 400 microgrammi di budesonide e 12 microgrammi di formoterolo fumarato diidrato.

Eccipienti con effetti noti:

ogni dose contiene circa 10 milligrammi di lattosio (monoidrato).

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

3. FORMA FARMACEUTICA

Polvere per inalazione.

Polvere bianca.

4. INFORMAZIONI CLINICHE

4.1 Indicazioni terapeutiche

Asma

DuoResp Spiromax è indicato negli adulti e negli adolescenti (di età pari o superiore ai 12 anni) per il regolare trattamento dell'asma quando è appropriato l'uso di un'associazione (corticosteroide per via inalatoria e β_2 -adrenocettori agonisti a lunga durata d'azione):

- in pazienti non adeguatamente controllati con corticosteroidi per via inalatoria e con β_2 -adrenocettori agonisti a breve durata d'azione usati "al bisogno"

o

- in pazienti già adeguatamente controllati sia con corticosteroidi per via inalatoria sia con β_2 -adrenocettori agonisti a lunga durata d'azione.

Broncopneumopatia cronica ostruttiva (BPCO)

DuoResp Spiromax è indicato negli adulti di età pari o superiore ai 18 anni per il trattamento sintomatico di pazienti con BPCO, volume espiratorio forzato in 1 secondo (FEV_1) < 70% del normale (post-broncodilatatore) e anamnesi di riacutizzazioni ripetute, con sintomi significativi nonostante la terapia regolare con broncodilatatori a lunga durata d'azione.

4.2 Posologia e modo di somministrazione

Posologia

Asma

DuoResp Spiromax non è destinato alla gestione iniziale dell'asma.

DuoResp Spiromax non è indicato per il trattamento del paziente adulto o adolescente che presenta solo asma lieve.

Il dosaggio di DuoResp Spiromax è individuale e deve essere adattato in relazione alla gravità della malattia. Ciò deve essere tenuto in considerazione non solo quando si inizia un trattamento con associazione di medicinali, ma anche quando la dose di mantenimento viene modificata. Se un singolo paziente necessita di un'associazione di dosi diversa da quelle disponibili nell'inalatore combinato, si devono prescrivere dosi appropriate di β_2 -adrenocettori agonisti e/o corticosteroidi con inalatori separati.

Una volta raggiunto il controllo dei sintomi dell'asma, si potrà prendere in considerazione una riduzione graduale della dose di DuoResp Spiromax. I pazienti devono essere rivalutati regolarmente dal medico prescrittore/personale sanitario in modo che la dose di DuoResp Spiromax rimanga ottimale. La dose deve essere ridotta gradualmente al livello di dose più basso che consente di mantenere un efficace controllo dei sintomi.

Se è appropriato effettuare una riduzione graduale a un dosaggio inferiore a quello disponibile per DuoResp Spiromax, è necessario passare a un'associazione a dose fissa di budesonide e formoterolo fumarato alternativa contenente una dose inferiore del corticosteroide per via inalatoria. Quando il controllo dei sintomi viene mantenuto nel lungo periodo con la dose più bassa raccomandata, come fase successiva si potrebbe provare il solo corticosteroide per via inalatoria.

Ai pazienti deve essere consigliato di tenere sempre a disposizione l'inalatore contenente il broncodilatatore di sollievo a rapida azione da utilizzare "al bisogno".

Dosi raccomandate:

Adulti (di età pari o superiore ai 18 anni): 1 inalazione due volte al giorno. Alcuni pazienti potrebbero richiedere fino a un massimo di 2 inalazioni due volte al giorno.

Adolescenti (di età pari o superiore ai 12 anni): 1 inalazione due volte al giorno.

I pazienti devono essere rivalutati regolarmente dal medico prescrittore/personale sanitario in modo che la dose di DuoResp Spiromax rimanga ottimale. La dose deve essere ridotta gradualmente al livello di dose più basso che consente di mantenere un efficace controllo dei sintomi. Quando il controllo dei sintomi viene mantenuto nel lungo periodo con la dose più bassa raccomandata, come fase successiva si potrebbe provare il solo corticosteroide per via inalatoria.

Nella pratica corrente, quando viene raggiunto il controllo dei sintomi con il regime posologico di due volte al giorno, la riduzione graduale alla dose efficace più bassa potrebbe includere una somministrazione con DuoResp Spiromax una volta al giorno, nel caso in cui, nell'opinione del medico, sia richiesto un broncodilatatore a lunga durata d'azione per il mantenimento del controllo.

Un ricorso crescente a un altro broncodilatatore a rapida azione indica un peggioramento della condizione di base e richiede una rivalutazione della terapia per l'asma.

DuoResp Spiromax 320 microgrammi/9,0 microgrammi deve essere utilizzato esclusivamente come terapia di mantenimento. La dose inferiore di DuoResp Spiromax è disponibile per il regime terapeutico di mantenimento e sollievo.

Broncopneumopatia cronica ostruttiva (BPCO)

Dosi raccomandate:

Adulti (di età pari o superiore ai 18 anni):

1 inalazione due volte al giorno.

Popolazioni speciali:

Pazienti anziani (≥65 anni di età)

Non vi sono requisiti particolari per quanto riguarda il dosaggio nei pazienti anziani.

Pazienti con compromissione renale o epatica

Non vi sono dati disponibili sull'uso di un'associazione a dose fissa di budesonide e formoterolo fumarato diidrato in pazienti con compromissione epatica o renale. Poiché budesonide e formoterolo sono eliminati principalmente tramite metabolismo epatico, nei pazienti con cirrosi epatica severa ci si può attendere una maggiore esposizione.

Popolazione pediatrica

La sicurezza e l'efficacia di DuoResp Spiromax nei pazienti pediatrici di età inferiore ai 12 anni non sono state stabilite. Non ci sono dati disponibili.

Non è raccomandato l'uso di questo medicinale nei bambini di età inferiore ai 12 anni.

Modo di somministrazione

Solo per uso inalatorio.

L'inalatore Spiromax è azionato dalla respirazione e dal flusso inspiratorio, il che significa che i principi attivi vengono erogati nelle vie respiratorie quando il paziente inala attraverso il boccaglio. È stato dimostrato che i pazienti con asma da moderata a severa sono in grado di generare un flusso inspiratorio sufficiente affinché Spiromax eroghi la dose terapeutica (vedere paragrafo 5.1).

Per ottenere un trattamento efficace, DuoResp Spiromax deve essere utilizzato correttamente. Per questa ragione, i pazienti devono essere invitati a leggere attentamente il foglio illustrativo e a seguire le istruzioni per l'uso descritte in dettaglio al suo interno.

L'uso di DuoResp Spiromax segue tre passaggi, di seguito illustrati: aprire, respirare e chiudere.

Aprire: tenere lo Spiromax con il cappuccio protettivo in basso e aprire il cappuccio piegandolo verso il basso finché non risulta completamente aperto e si avverte un clic.

Respirare: posizionare il boccaglio tra i denti chiudendolo fra le labbra; non mordere il boccaglio dell'inalatore. Inspirare vigorosamente e profondamente attraverso il boccaglio. Rimuovere lo Spiromax dalla bocca e trattenere il respiro per 10 secondi o finché possibile per il paziente.

Chiudere: espirare delicatamente e richiudere il cappuccio protettivo

È anche importante consigliare ai pazienti di non agitare l'inalatore prima dell'uso, non espirare attraverso lo Spiromax e non ostruire le prese d'aria quando si stanno preparando alla fase del "Respirare".

Si deve inoltre consigliare ai pazienti di sciacquarsi la bocca con acqua dopo l'inalazione (vedere paragrafo 4.4).

Il paziente potrebbe avvertire un certo sapore dovuto all'eccipiente lattosio quando utilizza DuoResp Spiromax.

4.3 Controindicazioni

Ipersensibilità ai principi attivi o ad uno qualsiasi degli eccipienti elencati al paragrafo 6.1.

4.4 Avvertenze speciali e precauzioni d'impiego

Raccomandazioni sulla somministrazione

I pazienti devono essere regolarmente riesaminati dal medico prescrittore/personale sanitario in modo che la dose di DuoResp Spiromax resti ottimale. La dose deve essere ridotta gradualmente al livello di dose più basso che consente di mantenere un efficace controllo dei sintomi. Una volta raggiunto il controllo dei sintomi dell'asma, si potrà prendere in considerazione una riduzione graduale della dose di DuoResp Spiromax. Se è appropriato effettuare una riduzione graduale a un dosaggio inferiore a quello disponibile per DuoResp Spiromax, è necessario passare a un'associazione a dose fissa di budesonide e formoterolo fumarato alternativa contenente una dose inferiore del corticosteroide per via inalatoria.

È importante esaminare regolarmente i pazienti durante la riduzione graduale della dose.

Ai pazienti si deve consigliare di tenere sempre a disposizione l'inalatore da utilizzare al bisogno, sia che si tratti di DuoResp Spiromax (per i pazienti asmatici che utilizzano DuoResp Spiromax come terapia di mantenimento e sollievo) o un altro broncodilatatore a rapida azione (per i pazienti asmatici che utilizzano DuoResp Spiromax solo come terapia di mantenimento).

Si raccomanda una diminuzione graduale della dose quando si pone fine al trattamento, che non deve essere interrotto bruscamente.

Si deve ricordare ai pazienti di assumere la dose di mantenimento di DuoResp Spiromax secondo la prescrizione medica, anche in assenza di sintomi. L'uso profilattico di DuoResp Spiromax, per esempio prima dell'esercizio fisico, non è stato studiato. Le inalazioni al bisogno di DuoResp Spiromax devono essere effettuate in risposta ai sintomi, ma non sono destinate al regolare uso profilattico, per esempio prima dell'esercizio fisico. Se necessitano frequentemente di broncodilatazione senza una necessità corrispondente di aumentare la dose di corticosteroidi per via inalatoria, deve essere usata una terapia di sollievo alternativa.

Deterioramento della malattia

Durante il trattamento con DuoResp Spiromax possono verificarsi gravi reazioni avverse e riacutizzazioni correlate all'asma. Ai pazienti deve essere richiesto di proseguire il trattamento, ma di consultare un medico se i sintomi dell'asma rimangono incontrollati o peggiorano dopo l'inizio del trattamento con DuoResp Spiromax.

Se i pazienti rilevano inefficacia del trattamento o eccedono la dose massima raccomandata di DuoResp Spiromax, si deve richiedere un parere medico (vedere paragrafo 4.2). Un improvviso e progressivo peggioramento nel controllo dell'asma o della BPCO rappresenta un potenziale pericolo di vita e il paziente deve sottoporsi a una valutazione medica d'urgenza. In tale situazione, si deve considerare la necessità di aumentare la terapia con corticosteroidi, per esempio con un ciclo di corticosteroidi per via orale o un trattamento antibiotico in caso di infezione.

I pazienti non devono iniziare il trattamento con DuoResp Spiromax durante una riacutizzazione o qualora presentino un peggioramento significativo o deterioramento acuto dell'asma.

Effetti sistemici

Effetti sistemici possono verificarsi con qualsiasi corticosteroide per via inalatoria, soprattutto a dosi elevate prescritte per lunghi periodi. La comparsa di questi effetti è molto meno probabile con il trattamento per via inalatoria che con i corticosteroidi per via orale.

I possibili effetti sistemici comprendono sindrome di Cushing, caratteristiche cushingoidi, ritardi della crescita nei bambini e negli adolescenti, soppressione surrenale, diminuzione della densità minerale ossea, cataratta e glaucoma e, più raramente, una gamma di effetti psicologici e comportamentali che includono iperattività psicomotoria, disturbi del sonno, ansia, depressione o aggressività (in particolare nei bambini) (vedere paragrafo 4.8).

Disturbi visivi

Con l'uso di corticosteroidi sistemici e topici possono essere riferiti disturbi visivi. Se un paziente si presenta con sintomi come visione offuscata o altri disturbi visivi, è necessario considerare il rinvio a un oculista per la valutazione delle possibili cause che possono includere cataratta, glaucoma o malattie rare come la corioretinopatia sierosa centrale (CSCR), che sono state segnalate dopo l'uso di corticosteroidi sistemici e topici.

Effetti sulla densità ossea

Si devono prendere in considerazione i potenziali effetti sulla densità ossea, in particolare nei pazienti trattati a dosi elevate per periodi prolungati e con coesistenti fattori di rischio per l'osteoporosi.

Studi a lungo termine con budesonide per via inalatoria negli adulti a dosi giornaliere da 800 microgrammi (dose preimpostata) non hanno mostrato effetti significativi sulla densità minerale ossea. Non sono disponibili informazioni sull'effetto di un'associazione a dose fissa di budesonide/formoterolo fumarato diidrato a dosi più elevate.

Funzione surrenale

Il trattamento con steroidi sistemici aggiuntivi o budesonide per via inalatoria non deve essere interrotto bruscamente.

Il trattamento prolungato con dosi elevate di corticosteroidi per via inalatoria, soprattutto a dosi superiori a quelle raccomandate, può determinare anche una soppressione surrenale clinicamente significativa. In periodi di stress, come infezioni gravi o interventi chirurgici di elezione, deve quindi essere presa in considerazione una copertura addizionale con corticosteroidi sistemici. Una rapida riduzione della dose di steroidi può indurre una crisi surrenale acuta. I sintomi e i segni che si potrebbero osservare in una crisi surrenale acuta possono essere alquanto vaghi, ma possono includere anoressia, dolore addominale, perdita di peso, stanchezza, cefalea, nausea, vomito, ridotto livello di coscienza, convulsioni, ipotensione e ipoglicemia.

Broncospasmo paradossso

Dopo la somministrazione si può verificare broncospasmo paradossso, con un aumento immediato di respiro sibilante e affannoso. Se il paziente manifesta broncospasmo paradossso, DuoResp Spiromax deve essere immediatamente interrotto, il paziente deve essere valutato e, se necessario, si deve istituire una terapia alternativa. Il broncospasmo paradossso risponde all'inalazione di broncodilatatori a rapida azione e deve essere trattato immediatamente (vedere paragrafo 4.8).

Passaggio dalla terapia orale

Se sussistono ragioni per supporre una compromissione della funzione surrenale causata da una precedente terapia sistemica con steroidi, si deve prestare attenzione quando si avviano i pazienti a una terapia di associazione a dose fissa di budesonide/formoterolo fumarato.

I benefici della terapia con budesonide per via inalatoria dovrebbero di norma ridurre al minimo la necessità di steroidi orali, ma nei pazienti che provengono da una terapia con steroidi orali può permanere il rischio di compromissione della riserva surrenale per un periodo di tempo considerevole. La guarigione potrebbe richiedere una notevole quantità di tempo dopo la sospensione della terapia con steroidi orali e per questo nei pazienti steroide-dipendenti avviati a budesonide per via inalatoria può permanere il rischio di compromissione della funzione surrenale per un periodo di tempo

considerevole. In tali circostanze si deve effettuare il regolare monitoraggio della funzione dell'asse ipotalamico-pituitario-corticosurrenale (hypothalamic pituitary adrenocortical, HPA).

Durante il passaggio da una terapia orale a una terapia di associazione a dose fissa con budesonide/formoterolo fumarato, si osserverà un'azione sistemica degli steroidi generalmente inferiore, che potrà dar luogo all'insorgenza di sintomi allergici o artritici quali rinite, eczema e dolore muscolare e articolare. In queste condizioni si deve iniziare un trattamento specifico. Si deve sospettare un effetto generale insufficiente dei glucocorticoidi qualora, in rari casi, dovessero verificarsi sintomi quali stanchezza, cefalea, nausea e vomito. In questi casi è talvolta necessario un aumento temporaneo della dose dei glucocorticoidi orali.

Infezioni del cavo orale

Per ridurre al minimo il rischio di infezione da candida nel tratto orofaringeo, si deve istruire il paziente a sciacquarsi la bocca con acqua dopo l'inalazione della dose. In caso di mugugno, il paziente deve sciacquarsi la bocca con acqua anche dopo le inalazioni effettuate al bisogno (vedere paragrafo 4.2).

Popolazione pediatrica

Si raccomanda di controllare periodicamente la statura dei bambini in trattamento prolungato con corticosteroidi per via inalatoria. Se la crescita risulta rallentata, la terapia deve essere rivalutata al fine di ridurre la dose di corticosteroidi inalatorio fino alla dose più bassa alla quale si ha un effettivo controllo dell'asma, se possibile. I benefici della terapia con corticosteroidi e i possibili rischi di soppressione della crescita devono essere attentamente ponderati. Inoltre, si deve prendere in considerazione l'eventualità di rinviare il paziente a uno specialista in pneumologia pediatrica.

Dati limitati provenienti da studi a lungo termine suggeriscono che la maggior parte dei bambini e degli adolescenti trattati con budesonide per via inalatoria, raggiunge un'adeguata statura da adulto. Tuttavia è stata osservata una piccola riduzione iniziale, ma transitoria, nell'accrescimento (circa 1 cm). Ciò si verifica in genere entro il primo anno di trattamento.

Popolazione affetta da BPCO

Non sono disponibili dati da studi clinici su DuoResp Spiromax in pazienti affetti da BPCO con FEV₁ pre-broncodilatatore >50% del valore normale previsto e con FEV₁ post-broncodilatatore <70% del valore normale previsto (vedere paragrafo 5.1).

Polmonite

Un aumento della incidenza di polmonite, tra cui polmonite che richiede il ricovero in ospedale, è stata osservata in pazienti con BPCO in trattamento con corticosteroidi per via inalatoria. Vi è qualche evidenza di un aumentato rischio di polmonite con l'aumento della dose di steroidi ma questo non è stato dimostrato in maniera conclusiva dagli studi.

Non c'è evidenza clinica conclusiva di differenze all'interno della classe circa l'entità del rischio di polmonite tra i corticosteroidi inalatori.

I medici devono rimanere vigili per il possibile sviluppo di polmonite nei pazienti con BPCO poiché le manifestazioni cliniche di questo tipo di infezioni si sovrappongono ai sintomi delle riacutizzazioni di BPCO.

I fattori di rischio della polmonite in pazienti con BPCO comprendono il fumo, l'età avanzata, il basso indice di massa corporea (BMI) e la BPCO severa.

Interazioni con altri medicinali

Il trattamento concomitante con itraconazolo, ritonavir o altri potenti inibitori del CYP3A4 deve essere evitato (vedere paragrafo 4.5). Se ciò non fosse possibile, l'intervallo di tempo tra le somministrazioni

dei medicinali che interagiscono tra loro deve essere il più lungo possibile. L'associazione di budesonide/formoterolo fumarato a dose fissa non è raccomandata nei pazienti che utilizzano potenti inibitori del CYP3A4.

Precauzioni con malattie speciali

Un'associazione a dose fissa di budesonide e formoterolo fumarato diidrato deve essere somministrata con cautela nei pazienti con tireotossicosi, feocromocitoma, diabete mellito, ipopotassiemia non trattata, cardiomiopatia ipertrofica ostruttiva, stenosi subvalvolare aortica idiopatica, ipertensione severa, aneurisma o altri gravi disturbi cardiovascolari quali cardiopatia ischemica, tachiaritmia o insufficienza cardiaca severa.

Deve essere osservata cautela nel trattamento di pazienti con prolungamento dell'intervallo QTc. Il formoterolo stesso può indurre un prolungamento dell'intervallo QTc.

La necessità e la dose di corticosteroidi per via inalatoria devono essere rivalutate nei pazienti con tubercolosi polmonare attiva o quiescente, e infezioni micotiche e virali delle vie aeree.

Nei pazienti diabetici devono essere presi in considerazione controlli supplementari della glicemia.

β_2 -adrenocettori agonisti

Dosi elevate di β_2 -adrenocettori agonisti possono determinare un'ipopotassiemia potenzialmente grave. L'effetto di un trattamento concomitante con β_2 -adrenocettori agonisti e medicinali che possono causare ipopotassiemia o potenziare un effetto ipopotassiemico, per esempio derivati xantini, steroidi e diuretici, può sommarsi a un possibile effetto ipopotassiemico del β_2 -adrenocettore agonista.

Il trattamento con β_2 -adrenocettori agonisti può determinare un aumento dei livelli ematici di insulina, acidi grassi liberi, glicerolo e corpi chetonici.

Si raccomanda particolare cautela nell'asma instabile che necessita di un uso variabile di broncodilatatori per l'uso al bisogno, nell'asma acuta severa, in quanto il rischio associato può essere aumentato dall'ipossia, e in altre condizioni in cui la probabilità di ipopotassiemia è maggiore. Si raccomanda in tali circostanze di monitorare i livelli di potassio sierico.

Eccipienti

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

4.5 Interazione con altri medicinali ed altre forme d'interazione

Interazioni farmacocinetiche

È probabile che inibitori potenti del CYP3A4 (p.es. ketoconazolo, itraconazolo, voriconazolo, posaconazolo, claritromicina, telitromicina, nefazodone e inibitori dell'HIV-proteasi) aumentino notevolmente i livelli plasmatici di budesonide e l'uso concomitante deve essere evitato. Se ciò non fosse possibile, l'intervallo di tempo tra la somministrazione dell'inibitore e quella di budesonide deve essere il più lungo possibile (vedere paragrafo 4.4).

Il ketoconazolo, un inibitore potente del CYP3A4, 200 mg una volta al giorno, ha aumentato in media di sei volte i livelli plasmatici di budesonide somministrata in concomitanza per via orale (dose singola da 3 mg). Se somministrato 12 ore dopo budesonide, la concentrazione è risultata aumentata in media solo di tre volte, il che dimostra che la separazione dei tempi di somministrazione può ridurre l'aumento dei livelli plasmatici. Dati limitati riguardo a questa interazione relativi a budesonide per via inalatoria a dosi elevate indicano che può verificarsi un notevole aumento dei livelli plasmatici (in

media di quattro volte) se itraconazolo, 200 mg una volta al giorno, viene somministrato in concomitanza con budesonide per via inalatoria (dose singola da 1000 microgrammi).

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

Interazioni farmacodinamiche

I beta-bloccanti adrenergici possono indebolire o inibire l'effetto del formoterolo. Pertanto, una terapia con un'associazione a dose fissa di budesonide e formoterolo fumarato diidrato non deve essere somministrata contemporaneamente ai beta-bloccanti adrenergici (inclusi i colliri) salvo in casi di necessità.

Il trattamento concomitante con chinidina, disopiramide, procainamide, fenotiazine, antistaminici (terfenadina) e antidepressivi triciclici può prolungare l'intervallo QTc e aumentare il rischio di aritmie ventricolari.

Inoltre, L-Dopa, L-tiroxina, ossitocina e l'alcool possono indebolire la tolleranza cardiaca nei confronti dei β_2 -simpaticomimetici.

Il trattamento concomitante con inibitori delle monoamino ossidasi, compresi medicinali con proprietà simili come furazolidone e procarbazina, può scatenare reazioni ipertensive.

Sussiste un rischio elevato di aritmie in pazienti sottoposti contemporaneamente ad anestesia con idrocarburi alogenati.

L'uso concomitante di altri medicinali beta-adrenergici e anticolinergici può avere un potenziale effetto broncodilatatorio additivo.

L' ipopotassiemia può accrescere la tendenza alle aritmie nei pazienti trattati con glicosidi digitalici.

Non sono state osservate interazioni di budesonide e formoterolo con altri medicinali utilizzati nel trattamento dell'asma.

Popolazione pediatrica

Sono stati effettuati studi d'interazione solo negli adulti.

4.6 Fertilità, gravidanza e allattamento

Gravidanza

Per una terapia con un'associazione a dose fissa di budesonide e formoterolo fumarato diidrato o il trattamento concomitante con formoterolo e budesonide non sono disponibili dati clinici relativi a gravidanze esposte. Dati di uno studio sullo sviluppo embrio-fetale nel ratto non hanno evidenziato prove di ulteriori effetti dovuti all'associazione.

Non sono disponibili dati adeguati sull'uso del formoterolo nelle donne in gravidanza. In studi su animali, il formoterolo ha causato reazioni avverse in relazione alla riproduzione a livelli di esposizione sistemica molto elevati (vedere paragrafo 5.3).

Dati su circa 2000 gravidanze esposte indicano che non vi è alcun aumento del rischio di teratogenicità associato all'uso di budesonide per via inalatoria. In studi su animali, è stato dimostrato che i

glucocorticoidi inducono malformazioni (vedere paragrafo 5.3). Ciò non sembra rilevante per l'uomo se somministrato alle dosi raccomandate.

Studi su animali hanno inoltre rilevato la correlazione fra un eccesso di glucocorticoidi in età prenatale e l'aumento del rischio di crescita intrauterina ritardata, malattia cardiovascolare nell'adulto e modifiche permanenti nella densità dei recettori dei glucocorticoidi nonché nel turnover e nel comportamento dei neurotrasmettitori a esposizioni inferiori all'intervallo di dose teratogenico.

Una terapia con un'associazione a dose fissa di budesonide e formoterolo fumarato diidrato deve essere usata in gravidanza solo se i benefici sono superiori ai potenziali rischi. La budesonide deve essere utilizzata alla dose efficace più bassa necessaria per il mantenimento di un adeguato controllo dell'asma.

Allattamento

La budesonide viene escreta nel latte materno. Tuttavia, alle dosi terapeutiche non sono attesi effetti sul lattante. Non è noto se il formoterolo passi nel latte materno umano. Nei ratti, piccole quantità di formoterolo sono state riscontrate nel latte materno. La somministrazione di una terapia con un'associazione a dose fissa di budesonide e formoterolo fumarato diidrato in donne in allattamento deve essere presa in considerazione solo se il beneficio atteso per la madre è maggiore di ogni possibile rischio per il bambino.

Fertilità

Non ci sono dati disponibili relativi ai potenziali effetti di budesonide sulla fertilità. Gli studi sulla riproduzione animale con formoterolo hanno dimostrato una certa riduzione della fertilità nei ratti maschi dopo elevata esposizione sistemica (vedere paragrafo 5.3).

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

DuoResp Spiromax non altera o altera in modo trascurabile la capacità di guidare veicoli o di usare macchinari.

4.8 Effetti indesiderati

Riassunto del profilo di sicurezza

Poiché DuoResp Spiromax contiene sia budesonide sia formoterolo, può verificarsi lo stesso quadro di reazioni avverse riportato per queste sostanze. Non sono stati osservati aumenti nell'incidenza di reazioni avverse in seguito alla somministrazione concomitante dei due composti. Le reazioni avverse più comuni sono reazioni avverse farmacologicamente prevedibili della terapia con β_2 -adrenocettori agonisti, come tremore e palpitazioni. Tali reazioni tendono a essere di grado lieve e solitamente scompaiono entro pochi giorni di trattamento. In una sperimentazione clinica di 3 anni con budesonide per la BPCO, si sono verificate ecchimosi e polmonite con una frequenza rispettivamente del 10% e del 6%, rispetto al 4% e al 3% del gruppo placebo (rispettivamente $p < 0,001$ e $p < 0,01$).

Tabella delle reazioni avverse

Le reazioni avverse associate a budesonide o formoterolo sono riportate di seguito ed elencate in base alla classificazione per sistemi e organi e frequenza. Le frequenze sono definite come: molto comune ($\geq 1/10$), comune ($\geq 1/100$, $< 1/10$), non comune ($\geq 1/1.000$, $< 1/100$), rare ($\geq 1/10.000$, $< 1/1.000$), molto rare ($< 1/10.000$) e non nota (la frequenza non può essere definita sulla base dei dati disponibili).

Classificazione per sistemi e organi	Frequenza	Reazione avversa
Infezioni e infestazioni	Comune	Infezioni da candida del tratto orofaringeo, polmonite (nei pazienti con BPCO)

Disturbi del sistema immunitario	Raro	Reazioni di ipersensibilità immediate e ritardate, es. esantema, orticaria, prurito, dermatite, angioedema e reazione anafilattica
Patologie endocrine	Molto raro	Sindrome di Cushing, soppressione surrenale, ritardi nella crescita, riduzione della densità minerale ossea
Disturbi del metabolismo e della nutrizione	Raro	Ipotassiemia
	Molto raro	Iperglicemia
Disturbi psichiatrici	Non comune	Aggressività, iperattività psicomotoria, ansia, disturbi del sonno
	Molto raro	Depressione, modificazioni comportamentali (prevalentemente nei bambini)
Patologie del sistema nervoso	Comune	Cefalea, tremore
	Non comune	Capogiri
	Molto raro	Disturbi del gusto
Patologie dell'occhio	Molto raro	Cataratta e glaucoma
	Non comune	Visione, offuscata (vedere anche il paragrafo 4.4)
Patologie cardiache	Comune	Palpitazioni
	Non comune	Tachicardia
	Raro	Aritmie cardiache, es. fibrillazione atriale, tachicardia sopraventricolare, extrasistoli
	Molto raro	Angina pectoris. Prolungamento dell'intervallo QTc
Patologie vascolari	Molto raro	Variazione della pressione arteriosa
Patologie respiratorie, toraciche e mediastiniche	Comune	Lieve irritazione alla gola, tosse, disfonia inclusa raucedine
	Raro	Broncospasmo
	Molto raro	Broncospasmo paradossoso
Patologie gastrointestinali	Non comune	Nausea
Patologie della cute e del tessuto sottocutaneo	Non comune	Lividi
Patologie del sistema muscoloscheletrico e del tessuto connettivo	Non comune	Crampi muscolari

Descrizione di reazioni avverse selezionate

L'infezione da candida nel tratto orofaringeo è dovuta al deposito dei principi attivi. Consigliando al paziente di sciacquarsi la bocca con acqua dopo ogni dose si ridurrà al minimo tale rischio. L'infezione da candida nel tratto orofaringeo solitamente risponde al trattamento topico con antimicotici senza la necessità di sospendere i corticosteroidi per via inalatoria. In caso di mugugno, il paziente deve sciacquarsi la bocca con acqua anche dopo le inalazioni effettuate al bisogno.

La possibilità di broncospasmo paradossoso è molto rara - interessa 1 persona su 10.000 - con un aumento immediato del respiro sibilante e affannoso. Il broncospasmo paradossoso risponde ai broncodilatatori per via inalatoria a rapida azione e deve essere trattato immediatamente. DuoResp Spiromax deve essere immediatamente interrotto, il paziente deve essere valutato e, se necessario, si deve istituire una terapia alternativa (vedere paragrafo 4.4).

Effetti sistemici dei corticosteroidi per via inalatoria si possono verificare soprattutto a dosi elevate prescritte per lunghi periodi. La comparsa di questi effetti è molto meno probabile che con i corticosteroidi per via orale. I possibili effetti sistemici includono sindrome di Cushing, caratteristiche cushingoidi, soppressione surrenale, ritardi della crescita nei bambini e negli adolescenti, diminuzione della densità minerale ossea, cataratta e glaucoma. Può inoltre verificarsi una maggiore suscettibilità alle infezioni e una compromissione della capacità di adattarsi allo stress. Gli effetti probabilmente

dipendono da dose, tempo di esposizione, esposizione concomitante e precedente a steroidi e sensibilità individuale.

Il trattamento con β_2 -adrenocettori agonisti può determinare un aumento dei livelli ematici di insulina, acidi grassi liberi, glicerolo e corpi chetonici.

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 riportato nell'Appendice V.

4.9 Sovradosaggio

Un sovradosaggio di formoterolo produrrebbe effetti tipici dei β_2 -adrenocettori agonisti: tremore, cefalea, palpitazioni. Sono stati riportati casi isolati di sintomi di tachicardia, iperglicemia, ipopotassiemia, prolungamento dell'intervallo QTc, aritmia, nausea e vomito. Può essere indicato il trattamento sintomatico e di supporto. Una dose da 90 microgrammi somministrata nell'arco di tre ore in pazienti con ostruzione bronchiale acuta non ha destato preoccupazioni circa la sicurezza.

Non si prevede che un sovradosaggio acuto di budesonide, anche a dosi eccessive, possa essere un problema clinico. L'uso cronico a dosi eccessive può dar luogo a effetti sistemici dovuti ai glucocorticoidi, come ipercorticismo e soppressione surrenale.

Qualora si renda necessaria una sospensione della terapia con DuoResp Spiromax a causa di un sovradosaggio del formoterolo, un componente del medicinale, si deve prendere in considerazione una adeguata terapia con un corticosteroide per via inalatoria.

5. PROPRIETÀ FARMACOLOGICHE

5.1 Proprietà farmacodinamiche

Categoria farmacoterapeutica: farmaci per le patologie ostruttive delle vie respiratorie, adrenergici ed altri farmaci per le sindromi ostruttive delle vie respiratorie.

Codice ATC: R03AK07

Meccanismo d'azione ed effetti farmacodinamici

DuoResp Spiromax contiene formoterolo e budesonide, che presentano un meccanismo d'azione diverso e mostrano effetti additivi in termini di riduzione delle riacutizzazioni dell'asma.

Budesonide

Budesonide è un glucocorticoide che, quando inalato, esercita un'azione antinfiammatoria dose-dipendente sulle vie respiratorie, con conseguente riduzione dei sintomi e diminuzione delle riacutizzazioni dell'asma. La budesonide per via inalatoria comporta meno reazioni avverse gravi rispetto ai corticosteroidi per via sistemica. L'esatto meccanismo responsabile dell'effetto antinfiammatorio dei glucocorticoidi non è noto.

Formoterolo

Formoterolo è un β_2 -adrenocettore agonista che, quando inalato, induce un rapido e prolungato rilassamento della muscolatura bronchiale liscia nei pazienti con ostruzione reversibile delle vie aeree.

L'effetto broncodilatatore è dose-dipendente e si manifesta entro 1-3 minuti. La durata dell'effetto è di almeno 12 ore dopo una singola dose.

Efficacia e sicurezza clinica

Asma

Terapia di mantenimento con budesonide/formoterolo

Studi clinici condotti su soggetti adulti hanno dimostrato che l'aggiunta di formoterolo a budesonide migliora i sintomi dell'asma e la funzione polmonare, oltre a ridurre le riacutizzazioni.

In due studi di 12 settimane, l'effetto di budesonide/formoterolo sulla funzione polmonare è risultato uguale a quello della libera associazione di budesonide e formoterolo e ha superato quello della sola budesonide. Tutti i bracci di trattamento prevedevano l'utilizzo al bisogno di un β_2 -adrenocettore agonista a rapida azione. Non sono emersi segni di attenuazione dell'effetto antiasmatico nel corso del tempo.

Broncopneumopatia cronica ostruttiva (BPCO)

In due studi di 12 mesi si è valutato l'effetto sulla funzione polmonare e il tasso di riacutizzazioni (definito come cicli di steroidi per via orale e/o cicli di antibiotici e/o ospedalizzazioni) nei pazienti con BPCO severa. La FEV₁ mediana all'inclusione nelle sperimentazioni era pari al 36% del valore normale previsto. Il numero medio di riacutizzazioni per anno (come definito sopra) è risultato significativamente ridotto con budesonide/formoterolo rispetto al trattamento con formoterolo da solo o placebo (tasso medio 1,4 rispetto all'1,8-1,9 nel gruppo placebo/formoterolo). Il numero medio di giorni di trattamento con corticosteroidi orali/paziente durante i 12 mesi è apparso leggermente ridotto nel gruppo con budesonide/formoterolo (7-8 giorni/paziente/anno rispetto a 11-12 e 9-12 giorni, rispettivamente nei gruppi placebo e formoterolo). Per quanto concerne le variazioni nei parametri della funzione polmonare, come FEV₁, l'associazione budesonide/formoterolo non è risultata superiore al trattamento con formoterolo da solo.

Picco di flusso inspiratorio mediante il dispositivo Spiromax

Per valutare il picco di flusso inspiratorio (Peak Inspiratory Flow Rate, PIFR) e altri parametri di inalazione correlati, è stato effettuato uno studio con placebo, randomizzato e in aperto, su bambini e adolescenti con asma (età 6-17 anni), adulti con asma (età 18-45 anni), adulti con broncopneumopatia cronica ostruttiva (BPCO) (età >50 anni) e volontari sani (età 18-45 anni), attraverso il confronto tra l'inalazione con il dispositivo Spiromax (contenente placebo) e l'inalazione con un inalatore a polvere secca multidose reperibile in commercio (contenente placebo). In questi gruppi di soggetti è stato valutato anche l'impatto del potenziamento della formazione nella tecnica di inalazione mediante inalatore a polvere secca sulla velocità e sul volume di inalazione. I dati dello studio indicano che, a prescindere dall'età e dalla gravità della patologia sottostante, i bambini, gli adolescenti e gli adulti con asma nonché i pazienti con BPCO erano in grado di generare un flusso inspiratorio sufficiente attraverso il dispositivo Spiromax simile a quello generato attraverso il dispositivo di inalazione a polvere secca multidose reperibile in commercio. Il PIFR medio generato dai pazienti con asma o BPCO era superiore ai 60 L/min, un tasso di flusso con il quale entrambi i dispositivi studiati sono noti per erogare ai polmoni quantità paragonabili di farmaco. Pochissimi pazienti hanno avuto valori PIFR inferiori a 40 L/min; nei casi in cui i PIFR sono risultati inferiori a 40 L/min non è stato evidenziato alcun raggruppamento per età o gravità della malattia.

5.2 Proprietà farmacocinetiche

Assorbimento

L'associazione a dose fissa di budesonide e formoterolo e i corrispondenti monoproducti hanno dimostrato di essere bioequivalenti per quanto riguarda l'esposizione sistemica rispettivamente di

budesonide e formoterolo. Nonostante ciò, un leggero aumento della soppressione del cortisolo è stato osservato dopo la somministrazione dell'associazione a dose fissa rispetto ai singoli prodotti. La differenza è considerata priva di impatto sulla sicurezza clinica.

Non vi è alcuna evidenza di interazioni farmacocinetiche tra budesonide e formoterolo.

I parametri farmacocinetici per le rispettive sostanze sono risultati comparabili dopo la somministrazione di budesonide e formoterolo singolarmente o in associazione a dose fissa. Per budesonide, la AUC era leggermente più elevata, la velocità di assorbimento più rapida e la concentrazione plasmatica massima più alta dopo la somministrazione dell'associazione fissa. Per il formoterolo, la concentrazione plasmatica massima è risultata simile dopo la somministrazione dell'associazione fissa. Budesonide per via inalatoria viene assorbita rapidamente e la concentrazione plasmatica massima viene raggiunta entro 30 minuti dall'inalazione. Negli studi, la deposizione polmonare media di budesonide dopo l'inalazione tramite l'inalatore a polvere variava dal 32% al 44% della dose erogata. La biodisponibilità sistemica è pari a circa il 49% della dose erogata. Nei bambini di 6-16 anni di età, la deposizione polmonare rientra nel medesimo intervallo di valori degli adulti a parità di dose somministrata. Le concentrazioni plasmatiche derivanti non sono state determinate.

Formoterolo per via inalatoria viene assorbito rapidamente e la concentrazione plasmatica massima viene raggiunta entro 10 minuti dall'inalazione. Negli studi, la deposizione polmonare media del formoterolo dopo l'inalazione tramite l'inalatore a polvere variava dal 28% al 49% della dose erogata. La biodisponibilità sistemica è pari a circa il 61% della dose erogata.

Distribuzione

Il legame alle proteine plasmatiche è di circa il 50% per il formoterolo e del 90% per la budesonide. Il volume di distribuzione è di circa 4 L/kg per il formoterolo e 3 L/kg per la budesonide. Il formoterolo è inattivato tramite reazioni di coniugazione (si formano metaboliti O-demetilati e deformilati, per lo più rilevati come coniugati inattivi). Budesonide subisce un grado esteso (circa il 90%) di biotrasformazione in metaboliti a bassa attività glucocorticoide al primo passaggio epatico. L'attività glucocorticoide dei metaboliti principali, 6-beta-idrossi-budesonide e 16-alfa-idrossi-prednisolone, è inferiore all'1% rispetto a quella di budesonide. Non esistono indicazioni di interazioni metaboliche o reazioni da sostituzione tra formoterolo e budesonide.

Eliminazione

La maggior parte di una dose di formoterolo viene trasformata tramite il metabolismo epatico seguito da eliminazione renale. Dopo l'inalazione, dall'8% al 13% della dose erogata di formoterolo viene escreta non metabolizzata nelle urine. Formoterolo ha un elevato livello di clearance sistemica (circa 1,4 L/min) e l'emivita terminale è in media di 17 ore.

Budesonide viene eliminata per via metabolica principalmente catalizzata dall'enzima CYP3A4. I metaboliti della budesonide vengono eliminati nelle urine come tali o in forma coniugata. Nelle urine sono stati riscontrati solo livelli trascurabili di budesonide immodificata. Budesonide ha un'elevata eliminazione sistemica (circa 1,2 L/min) e l'emivita di eliminazione plasmatica dopo somministrazione EV è in media di 4 ore.

Relazioni farmacocinetiche/farmacodinamiche

La farmacocinetica di budesonide o formoterolo nei bambini e nei pazienti con insufficienza renale non è nota. L'esposizione di budesonide e formoterolo può risultare aumentata nei pazienti con epatopatia.

Profilo farmacocinetico di DuoResp Spiromax

In studi farmacocinetici con e senza blocco con carbone, DuoResp Spiromax è stato valutato attraverso un confronto con un prodotto di associazione per via inalatoria a dose fissa autorizzato

alternativo contenente gli stessi principi attivi (budesonide e formoterolo), dimostrandone l'equivalenza in termini sia di esposizione sistemica (sicurezza) sia di deposizione polmonare (efficacia).

Linearità/non linearità

L'esposizione sistemica a budesonide e formoterolo è correlata in modo lineare alla dose somministrata.

5.3 Dati preclinici di sicurezza

La tossicità osservata negli studi condotti su animali con budesonide e formoterolo somministrati in associazione o separatamente si è dimostrata sotto forma di effetti associati ad attività farmacologica esagerata.

Negli studi di riproduzione su animali, i corticosteroidi come budesonide hanno dimostrato di indurre malformazioni (palatoschisi, malformazioni scheletriche). Tuttavia, tali risultati sperimentali nell'animale non sembrano rilevanti nell'uomo alle dosi raccomandate. Gli studi di riproduzione su animali con formoterolo hanno dimostrato una certa riduzione della fertilità nei ratti maschi dopo elevata esposizione sistemica e perdite degli impianti embrionali, così come sono state osservate, ad una esposizione molto più elevata rispetto a quella osservata durante l'uso clinico, una riduzione della sopravvivenza post-natale e del peso alla nascita. Tuttavia, tali risultati sperimentali nell'animale non sembrano rilevanti nell'uomo.

6. INFORMAZIONI FARMACEUTICHE

6.1 Elenco degli eccipienti

Lattosio monoidrato (che contiene proteine del latte).

6.2 Incompatibilità

Non pertinente.

6.3 Periodo di validità

3 anni.

Dopo l'apertura dell'involucro di alluminio: 6 mesi.

6.4 Precauzioni particolari per la conservazione

Non conservare a temperatura superiore ai 25°C

Tenere chiuso il cappuccio protettivo dopo la rimozione dell'involucro di alluminio.

6.5 Natura e contenuto del contenitore

L'inalatore è bianco, con un cappuccio protettivo semitrasparente di colore bordeaux. Le parti dell'inalatore a contatto con il medicinale e con la mucosa sono in acrilonitrile butadiene stirene (ABS), polietilene (PE) e polipropilene (PP). Ogni inalatore contiene 60 dosi ed è avvolto in un involucro di alluminio.

Confezioni multiple contenenti 1, 2 o 3 inalatori.

È possibile che non tutte le confezioni siano commercializzate.

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.

7. TITOLARE DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

Teva Pharma B.V.
Swensweg 5, 2031GA Haarlem
Paesi Bassi

8. NUMERO(I) DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

EU/1/14/920/004
EU/1/14/920/005
EU/1/14/920/006

9. DATA DELLA PRIMA AUTORIZZAZIONE/RINNOVO DELL'AUTORIZZAZIONE

Data della prima autorizzazione: 28 Aprile 2014
Data del rinnovo più recente: 8 Aprile 2019

10. DATA DI REVISIONE DEL TESTO

Informazioni più dettagliate su questo medicinale sono disponibili sul sito web dell'Agenzia europea dei medicinali: <http://www.ema.europa.eu>

ALLEGATO II

- A. PRODUTTORE(I) RESPONSABILE(I) DEL RILASCIO DEI LOTTI**
- B. CONDIZIONI O LIMITAZIONI DI FORNITURA E UTILIZZO**
- C. ALTRE CONDIZIONI E REQUISITI DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO**
- D. CONDIZIONI O LIMITAZIONI PER QUANTO RIGUARDA L'USO SICURO ED EFFICACE DEL MEDICINALE**

A. PRODUTTORE(I) RESPONSABILE(I) DEL RILASCIO DEI LOTTI

Nome e indirizzo dei produttori responsabili del rilascio dei lotti

Norton (Waterford) Limited T/A Teva Pharmaceuticals Ireland
Unit 27/35 IDA Industrial Park
Cork Road
Waterford
Repubblica d' Irlanda

Teva Pharmaceuticals Europe B.V.
Swensweg 5
NL-2031 GA Haarlem
Paesi Bassi

Teva Operations Poland Sp. z o.o.
Mogilska 80 Str. 31-546 Kraków
Polonia

Il foglio illustrativo del medicinale deve riportare il nome e l'indirizzo del produttore responsabile del rilascio dei lotti in questione.

B. CONDIZIONI O LIMITAZIONI DI FORNITURA E UTILIZZO

Medicinale soggetto a prescrizione medica.

C. ALTRE CONDIZIONI E REQUISITI DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

• Rapporti periodici di aggiornamento sulla sicurezza (PSUR)

I requisiti per la presentazione degli PSUR per questo medicinale sono definiti nell'elenco delle date di riferimento per l'Unione europea (elenco EURD) di cui all'articolo 107 *quater*, paragrafo 7, della Direttiva 2001/83/CE e successive modifiche, pubblicato sul sito web dell'Agenzia europea dei medicinali.

D. CONDIZIONI O LIMITAZIONI PER QUANTO RIGUARDA L'USO SICURO ED EFFICACE DEL MEDICINALE

• Piano di gestione del rischio (RMP)

Il titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio deve effettuare le attività e le azioni di farmacovigilanza richieste e dettagliate nel RMP approvato e presentato nel modulo 1.8.2 dell'autorizzazione all'immissione in commercio e in ogni successivo aggiornamento approvato del RMP.

Il RMP aggiornato deve essere presentato:

- su richiesta dell'Agenzia europea dei medicinali;
- ogni volta che il sistema di gestione del rischio è modificato, in particolare a seguito del ricevimento di nuove informazioni che possono portare a un cambiamento significativo del profilo beneficio/rischio o a seguito del raggiungimento di un importante obiettivo (di farmacovigilanza o di minimizzazione del rischio).