

RIASSUNTO DELLE CARATTERISTICHE DEL PRODOTTO

1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE

Airsus 25 microgrammi / 50 microgrammi / per dose predosata sospensione pressurizzata per inalazione
Airsus 25 microgrammi / 125 microgrammi / per dose predosata sospensione pressurizzata per inalazione
Airsus 25 microgrammi / 250 microgrammi / per dose predosata sospensione pressurizzata per inalazione

2. COMPOSIZIONE QUALITATIVA E QUANTITATIVA

Ogni dose predosata (dalla valvola) contiene:

25 microgrammi di salmeterolo (come salmeterolo xinafoato) e 50, 125 o 250 microgrammi di fluticasone propionato. Questo è equivalente a una dose rilasciata (dall'erogatore) di 21 microgrammi di salmeterolo e 44, 110 o 220 microgrammi di fluticasone propionato.

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

3. FORMA FARMACEUTICA

Sospensione pressurizzata per inalazione.

La bomboletta ha al suo interno una sospensione omogenea.

Le bombolette sono inserite in erogatori in materiale plastico forniti di un boccaglio nebulizzatore e di un cappuccio protettivo antipolvere di colore blu.

4. INFORMAZIONI CLINICHE

4.1 Indicazioni terapeutiche

Airsus è indicato nel trattamento regolare dell'asma quando l'uso di un prodotto di associazione (β -2-agonista a lunga durata d'azione e corticosteroide per via inalatoria) è appropriato:

- pazienti che non sono adeguatamente controllati con corticosteroidi per via inalatoria e con β -2-agonisti a breve durata d'azione usati "al bisogno".
- o
- pazienti che sono già adeguatamente controllati sia con corticosteroidi per via inalatoria che con β -2-agonisti a lunga durata d'azione.

4.2 Posologia e modo di somministrazione

Posologia

Via di somministrazione: uso inalatorio.

I pazienti devono essere informati che Airsus deve essere usato regolarmente per ottenere il miglior beneficio, anche quando essi sono asintomatici.

I pazienti devono essere sottoposti ad un controllo medico regolare, in modo da garantire che il dosaggio che ricevono di Airsus rimanga ottimale e venga modificato solo su indicazione del medico. **La dose deve essere regolata alla dose più bassa alla quale viene mantenuto un efficace controllo dei sintomi. Una volta che il controllo a lungo termine dei sintomi viene mantenuto con il dosaggio più basso della combinazione, somministrato due volte al giorno, il passo successivo potrebbe essere quello di provare la somministrazione del solo corticosteroide inalatorio.** In alternativa, i pazienti che richiedano una terapia con un β -2-agonista a lunga durata d'azione piuttosto che il trattamento con un glucocorticosteroide per inalazione da solo, potrebbero passare al trattamento con Airsus somministrato una volta al giorno se, a

giudizio del medico, ciò rappresenta una terapia adeguata per mantenere il controllo della malattia. Nel caso di una singola somministrazione giornaliera, quando il paziente ha una storia di sintomatologia notturna, la dose dovrebbe essere somministrata la sera, mentre, qualora il paziente abbia una storia sintomatologica prevalentemente diurna, la somministrazione della dose deve essere effettuata al mattino.

Ai pazienti deve essere prescritto il dosaggio di Airsus contenente la dose di salmeterolo e fluticasone propionato appropriata per la gravità della patologia.

Nota: Airsus 25 microgrammi / 50 microgrammi non è appropriato negli adulti e nei bambini con asma grave.

Se per un paziente si rendesse necessaria la somministrazione di dosaggi al di fuori di quelli raccomandati, dovranno essere prescritte dosi appropriate di β_2 agonista e/o corticosteroide.

Dosi raccomandate:

Adulti ed adolescenti dai 12 anni in su:

- Due inalazioni di 25 microgrammi di salmeterolo e 50 microgrammi di fluticasone propionato, due volte al giorno.
o
- Due inalazioni di 25 microgrammi di salmeterolo e 125 microgrammi di fluticasone propionato, due volte al giorno.
o
- Due inalazioni di 25 microgrammi di salmeterolo e 250 microgrammi di fluticasone propionato, due volte al giorno.

Una breve terapia di prova con Salmeterolo / Fluticasone propionato può essere presa in considerazione come terapia iniziale di mantenimento in adulti o adolescenti con un'asma moderata persistente (definiti come pazienti con sintomi quotidiani, uso giornaliero del farmaco salvavita e limitazione del flusso respiratorio da moderata a grave). In questi casi, la dose iniziale raccomandata è due inalazioni di 25 microgrammi di salmeterolo e 50 microgrammi di fluticasone propionato due volte al giorno. Una volta raggiunto il controllo dell'asma, il trattamento deve essere riveduto valutando l'opportunità di ripristinare la terapia del paziente con il solo corticosteroide inalatorio. È importante un controllo regolare dei pazienti dal momento in cui si inizia a ridurre il dosaggio o gli agenti del trattamento.

Non è stato dimostrato un evidente beneficio rispetto alla sola terapia con fluticasone propionato somministrato per via inalatoria, impiegato come terapia iniziale di mantenimento, quando uno o due dei criteri di gravità sono assenti. In generale, la terapia con corticosteroidi inalatori resta il trattamento di prima linea per la maggior parte dei pazienti. Airsus non è indicato per il trattamento iniziale dell'asma lieve.

Airsus 25 microgrammi / 50 microgrammi non è indicato negli adulti e nei bambini con asma grave; è raccomandato stabilire l'appropriato dosaggio del corticosteroide per inalazione prima che qualsiasi associazione fissa possa essere usata in pazienti con asma grave.

Popolazione pediatrica

Bambini dai 4 anni in su:

- Due inalazioni di 25 microgrammi di salmeterolo e 50 microgrammi di fluticasone propionato, due volte al giorno.

La dose massima autorizzata di fluticasone propionato erogata da Airsus inalatore nei bambini è di 100 microgrammi due volte al giorno.

Non esistono dati disponibili per l'uso di Airsus inalatore nei bambini di età inferiore ai 4 anni.

L'uso di un dispositivo spaziatore AeroChamber Plus® con Airsus è raccomandato in pazienti che hanno o, verosimilmente, potrebbero avere, difficoltà nel coordinare l'attivazione dell'inalatore con l'inspirazione (per esempio bambini di età <12 anni).

Solo lo spaziatore AeroChamber Plus® deve essere utilizzato con Airsus. Non devono essere utilizzati altri spaziatori con Airsus ed i pazienti non devono passare da uno spaziatore all'altro.

Uno studio clinico ha dimostrato che i pazienti pediatrici che impiegano uno spaziatore hanno raggiunto un'esposizione simile agli adulti che non usano spaziatori e ai pazienti pediatrici che usano Fluticasone / Salmeterol (Diskus) polvere per inalazione, confermando che gli spaziatori compensano la scarsa tecnica dell'utilizzatore (vedere paragrafo 5.2).

Ai pazienti deve essere spiegato l'uso corretto e la gestione del loro inalatore e del dispositivo spaziatore e la loro tecnica deve essere controllata per assicurare una somministrazione ottimale del farmaco inalato ai polmoni. **I pazienti devono usare lo spaziatore raccomandato poiché il passaggio da uno spaziatore all'altro, può causare variazioni nella dose rilasciata ai polmoni (vedere paragrafo 4.4).**

Una nuova regolazione verso la minima dose efficace deve sempre seguire l'introduzione o il cambio del dispositivo spaziatore.

Speciali gruppi di pazienti

Non è necessario adattare la dose in pazienti anziani oppure nei pazienti con danno renale.

Non vi sono dati disponibili sull'uso di Salmeterolo/Fluticasone propionato in pazienti con compromissione epatica.

Istruzioni per l'uso

I pazienti devono ricevere istruzioni sull'uso corretto del proprio inalatore (vedere il foglio illustrativo).

Durante l'inalazione, è preferibile che il paziente stia seduto o in piedi. L'inalatore è stato progettato per un uso in posizione verticale.

Verifica del funzionamento dell'inalatore:

Prima di utilizzare l'inalatore per la prima volta, i pazienti devono verificare che questo funzioni.

I pazienti devono rimuovere il cappuccio protettivo del boccaglio premendolo delicatamente ai lati, tenere l'inalatore tra le dita e il pollice con il pollice alla base, sotto al boccaglio.

Per assicurarsi che l'inalatore funzioni, il paziente lo deve agitare bene, puntare il boccaglio lontano da sé e premere fermamente la bomboletta per rilasciare uno spruzzo nell'aria. Questi passaggi devono essere ripetuti una seconda volta, agitando l'inalatore prima di rilasciare un secondo spruzzo nell'aria. Gli spruzzi totali rilasciati nell'aria, prima di utilizzare l'inalatore, devono essere due.

Se l'inalatore non è stato usato per una settimana o più, o se l'inalatore diventa molto freddo (sotto 0°C) il cappuccio protettivo del boccaglio deve essere rimosso, il paziente deve agitare bene l'inalatore e deve rilasciare due spruzzi nell'aria.

Uso dell'inalatore:

1. I pazienti devono rimuovere il cappuccio protettivo del boccaglio premendolo delicatamente ai lati.
2. I pazienti devono controllare se all'interno e all'esterno dell'inalatore incluso il boccaglio siano presenti corpi estranei.
3. I pazienti devono agitare bene l'inalatore per assicurarsi che tutti i corpi estranei siano rimossi e che il contenuto dell'inalatore sia ben miscelato.
4. I pazienti devono tenere l'inalatore in posizione verticale tra le dita e il pollice con il pollice alla base, sotto al boccaglio.
5. I pazienti devono espirare per quanto possibile e, poi, posizionare il boccaglio in bocca tra i denti e chiudere le labbra attorno ad esso. I pazienti devono essere avvertiti di non mordere il boccaglio.
6. Subito dopo aver iniziato a inspirare attraverso la bocca, i pazienti devono premere sulla parte superiore dell'inalatore con fermezza verso il basso per rilasciare Airsus mentre stanno ancora inspirando regolarmente e profondamente.

7. Trattene il respiro, i pazienti devono togliere l'inalatore dalla bocca e togliere il dito dalla parte superiore dell'inalatore. I pazienti devono continuare a trattene il respiro il piú a lungo possibile.
8. Per assumere una seconda inalazione, i pazienti devono tenere l'inalatore in posizione verticale e aspettare circa mezzo minuto prima di ripetere le operazioni numerate da 3 a 7.
9. I pazienti devono immediatamente riposizionare il cappuccio protettivo del boccaglio nell'orientamento corretto premendo con forza fino ad udire lo scatto. Non è necessaria forza eccessiva, il boccaglio tornerà in posizione con uno scatto.

IMPORTANTE

I pazienti non devono eseguire in maniera affrettata i punti 5, 6 e 7. È importante che i pazienti inizino a ispirare il piú lentamente possibile subito prima di mettere in funzione l'inalatore. Per le prime volte i pazienti devono fare pratica davanti ad uno specchio. Se notano la formazione di una "nebbiolina" provenire dalla parte superiore del loro inalatore o dai lati della bocca devono ripartire di nuovo dal punto 3.

I pazienti devono sciacquare la bocca con acqua e sputarla, e/o spazzolare i loro denti dopo ogni dose del medicinale, al fine di minimizzare il rischio di candidosi orofaringea e raucedine.

Pulizia dell'inalatore (anche dettagliata nel foglio illustrativo):

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

1. Rimuovere il cappuccio protettivo del boccaglio.
2. Non rimuovere la bomboletta dall'inalatore in plastica.
3. Pulire l'esterno e l'interno del boccaglio e dell'inalatore in plastica con un panno o con un tessuto asciutto.
4. Riposizionare il cappuccio protettivo del boccaglio nella maniera corretta. Ciò non richiede forza eccessiva, il coperchio tornerà in posizione con uno scatto.

NON LAVARE O METTERE ALCUNA PARTE DELL'INALATORE IN ACQUA

4.3 Controindicazioni

Airsus è controindicato in pazienti con ipersensibilità (allergia) ad uno dei principi attivi o ad uno qualsiasi degli eccipienti elencati nel paragrafo 6.1.

4.4 Avvertenze speciali e precauzioni di impiego

Airsus non deve essere usato per il trattamento della sintomatologia acuta dell'asma per la quale è necessario un broncodilatatore a rapida insorgenza e a breve durata d'azione. I pazienti devono essere avvertiti di avere sempre a disposizione il loro inalatore da usare in qualsiasi momento per il sollievo dei sintomi durante un attacco acuto di asma.

I pazienti non devono iniziare Airsus durante un episodio di esacerbazione dell'asma o se hanno un significativo peggioramento dell'asma o un attacco acuto di asma.

Possono verificarsi eventi avversi gravi correlati con l'asma e riacutizzazioni durante il trattamento con Airsus. Ai pazienti deve essere detto di continuare il trattamento ma di chiedere consiglio al medico se i sintomi dell'asma rimangono non controllati o peggiorano dopo aver iniziato la terapia con Airsus.

L'aumento dell'uso di un farmaco di salvataggio (broncodilatatori a breve durata d'azione) per il sollievo dei sintomi o la diminuzione della risposta al farmaco di salvataggio indica un peggioramento del controllo dell'asma e i pazienti devono essere rivalutati da un medico.

Il peggioramento improvviso e progressivo del controllo dell'asma è potenzialmente pericoloso per la vita e il paziente deve essere urgentemente visitato da un medico. Si deve prendere in considerazione la possibilità di aumentare la terapia corticosteroidica.

Una volta che i sintomi dell'asma sono controllati, si può considerare una graduale riduzione della dose di Airsus. È importante un controllo regolare dei pazienti dal momento in cui si inizia a ridurre il dosaggio del trattamento. Deve essere usata la minima dose efficace di Airsus (vedere paragrafo 4.2).

Il trattamento con Airsus non deve essere interrotto bruscamente a causa del rischio di esacerbazioni della malattia.

La terapia deve essere aggiustata, riducendo la dose, sotto controllo medico.

Come con tutti i farmaci inalatori contenenti corticosteroidi, Salmeterolo/Fluticasone propionato deve essere somministrato con cautela a pazienti affetti da tubercolosi polmonare in fase attiva o quiescente o in pazienti con infezioni fungine, virali o altre infezioni delle vie aeree. Un appropriato trattamento deve essere prontamente istituito, se necessario.

Raramente Salmeterolo/Fluticasone propionato può causare aritmie cardiache, per es. tachicardia sopraventricolare, extrasistole e fibrillazione atriale, e, ad alte dosi terapeutiche, una lieve riduzione transitoria del potassio sierico. Salmeterolo/Fluticasone propionato deve essere somministrato con cautela in pazienti con gravi patologie cardiovascolari o anomalie del ritmo cardiaco e in pazienti con diabete mellito, tireotossicosi, ipopotassiemia non trattata o pazienti predisposti ad avere bassi livelli sierici di potassio.

Sono stati osservati casi molto rari di aumenti dei livelli di glucosio nel sangue (vedere paragrafo 4.8) e questo deve essere tenuto in considerazione quando si prescrive il medicinale a pazienti con una storia di diabete mellito.

Come con altre terapie inalatorie, si può verificare broncospasmo paradossico con un immediato aumento del respiro sibilante e affannoso dopo l'assunzione della dose. Il broncospasmo paradossico risponde alla terapia con broncodilatatore a rapida azione e deve essere trattata immediatamente.

Si deve immediatamente interrompere la terapia con Airsus, verificare le condizioni del paziente ed istituire, se necessario, una terapia alternativa.

Gli effetti indesiderati farmacologici del trattamento con un β_2 agonista, quali tremore, palpitazioni e mal di testa, sono stati riportati, ma tendono ad essere transitori e si riducono con la terapia regolare.

Gli effetti sistemici possono verificarsi con tutti i corticosteroidi inalatori, in particolare ad alte dosi prescritte per lunghi periodi. È molto meno probabile che questi effetti si verifichino rispetto ai corticosteroidi orali. I possibili effetti sistemici includono la sindrome di Cushing, aspetto cushingoide, soppressione surrenalica, diminuzione della densità minerale ossea, cataratta e glaucoma e, più raramente, una gamma di effetti psicologici o comportamentali inclusa iperattività psicomotoria, disturbi del sonno, ansia, depressione o aggressività (in particolare nei bambini) (vedere sotto-paragrafo *Popolazione pediatrica* per informazioni sugli effetti sistemici dei corticosteroidi inalatori nei bambini e negli adolescenti). **È quindi importante che il paziente sia controllato regolarmente e che la dose di corticosteroidi somministrati per via inalatoria venga ridotta alla dose più bassa che consenta di mantenere un controllo efficace dell'asma.**

Il trattamento prolungato di pazienti con alte dosi di corticosteroidi somministrati per via inalatoria può risultare in soppressione surrenalica e crisi surrenali acute. Sono stati descritti anche casi molto rari di soppressione surrenale e crisi surrenaliche acute con dosi di fluticasone propionato comprese tra 500 e meno di 1000 microgrammi. Le situazioni che, potenzialmente, potrebbero scatenare una crisi surrenalica acuta includono traumi, interventi chirurgici, infezioni o qualunque rapida riduzione del dosaggio. I sintomi che si manifestano sono tipicamente aspecifici e possono includere anoressia, dolore addominale, perdita di peso, stanchezza, cefalea, nausea, vomito, ipotensione, diminuiti livelli di coscienza, ipoglicemia e convulsioni. Una copertura corticosteroidica sistemica addizionale, deve essere considerata durante periodi di stress e di chirurgia elettiva.

L'assorbimento sistemico di salmeterolo e fluticasone propionato avviene principalmente attraverso i polmoni. Dal momento che l'impiego di un dispositivo spaziatore con un inalatore dosatore può aumentare la distribuzione del farmaco ai polmoni, si deve sapere che ciò potrebbe potenzialmente portare ad un aumento

del rischio di effetti avversi sistemici. Dati di farmacocinetica per dose singola hanno evidenziato che l'esposizione sistemica a salmeterolo e fluticasone propionato può aumentare fino a due volte quando il dispositivo spaziatore AeroChamber Plus è usato con una associazione fissa di Salmeterolo e Fluticasone, se comparato con il dispositivo distanziatore Volumatic.

I benefici della terapia inalatoria con fluticasone propionato devono minimizzare la necessità di ricorrere alla terapia corticosteroidica orale, tuttavia i pazienti che provengono dalla terapia steroidea orale possono correre il rischio di avere compromessa la funzionalità surrenale per un considerevole periodo di tempo. Quindi questi pazienti devono essere trattati con particolare attenzione e deve essere monitorata regolarmente la funzione corticosurrenale. Possono essere a rischio anche i pazienti che in passato, hanno avuto bisogno di una terapia di emergenza con corticosteroidi ad alte dosi. Tale possibilità di una residua compromissione deve essere sempre tenuta presente nelle procedure di emergenza ed elettive che potrebbero produrre stress, e deve essere considerata un'appropriata terapia corticosteroidica. Il grado di compromissione della funzionalità surrenalica può richiedere la valutazione dello specialista prima di eseguire procedure elettive.

Il Ritonavir può aumentare notevolmente la concentrazione di fluticasone propionato nel plasma. Pertanto, l'impiego concomitante deve essere evitato, a meno che il potenziale beneficio per il paziente non superi il rischio del manifestarsi di effetti indesiderati sistemici da corticosteroidi.

Esiste anche un aumentato rischio di effetti indesiderati sistemici quando si somministra fluticasone propionato contemporaneamente ad altri potenti inibitori del CYP3A (vedere paragrafo 4.5).

Nell'ambito di uno studio della durata di 3 anni, condotto su pazienti affetti da Bronco Pneumopatia Cronica Ostruttiva (BPCO) che ricevevano Salmeterolo e fluticasone propionato in associazione fissa somministrati mediante Salmeterol/Fluticasone polvere per inalazione (Diskus/Accuhaler), in confronto con placebo (vedere paragrafo 4.8), si è osservato un aumento delle segnalazioni di infezioni del tratto respiratorio inferiore (particolarmente polmonite e bronchite). In uno studio della durata di 3 anni condotto su pazienti affetti da BPCO, i pazienti più anziani, quelli con un indice di massa corporea più basso ($<25\text{kg/m}^2$) ed i pazienti con stadio molto grave della malattia ($\text{FEV}_1 < 30\%$ dell'atteso), erano in una condizione di maggior rischio di sviluppare polmonite, indipendentemente dal trattamento. I medici devono prestare particolare attenzione per il possibile sviluppo di polmonite e di altre infezioni del tratto respiratorio inferiore in pazienti affetti da BPCO, dal momento che le manifestazioni cliniche di tali infezioni e delle riacutizzazioni della BPCO spesso si sovrappongono. Se un paziente con BPCO grave ha manifestato polmonite, il trattamento con Airsus deve essere riconsiderato.

La sicurezza e l'efficacia di Airsus non sono state stabilite in pazienti con BPCO e quindi Airsus non è indicato per l'uso nel trattamento dei pazienti con BPCO.

I dati di un ampio studio clinico (il Salmeterol Multi-Center Asthma Research Trial, SMART) hanno evidenziato che i pazienti di etnia Afro-Americana sarebbero esposti ad un aumentato rischio di eventi correlati gravi di tipo respiratorio o di morte, quando trattati con salmeterolo rispetto a placebo (vedere paragrafo 5.1). Non è noto se ciò sia dovuto a fattori farmacogenetici o ad altri fattori. I pazienti neri di origine Africana o Afro-Caraibica devono quindi essere avvisati di proseguire il trattamento ma di sottoporsi a controllo medico se i sintomi dell'asma rimangono non controllati o peggiorano durante la terapia con Airsus.

L'uso contemporaneo di ketoconazolo per via sistemica aumenta in modo significativo l'esposizione sistemica a salmeterolo. Questo può portare ad un aumento dell'incidenza di effetti sistemici (ad es. prolungamento dell'intervallo QTc e palpitazioni). Il trattamento contemporaneo con ketoconazolo o altri potenti inibitori del citocromo CYP3A4 deve perciò essere evitato, salvo che i benefici superino il potenziale rischio aumentato di effetti indesiderati sistemici da trattamento con salmeterolo (vedere paragrafo 4.5).

Popolazione pediatrica

Bambini e adolescenti di età < 16 anni che assumono alte dosi di fluticasone propionato (tipicamente ≥ 1.000 microgrammi/die) possono essere ad alto rischio di effetti sistemici. Gli effetti sistemici possono verificarsi ad alte dosi, in particolare se prescritte per un lungo periodo. I possibili effetti sistemici includono: sindrome di Cushing, aspetto Cushingoide, soppressione surrenalica, crisi surrenalica acuta e ritardo della crescita in

bambini e adolescenti e, più raramente, una gamma di effetti psicologici o comportamentali inclusi iperattività psicomotoria, disturbi del sonno, ansia, depressione o aggressività. Si deve prendere in considerazione la necessità di sottoporre il bambino o l'adolescente alla visita di un pediatra specialista in pneumologia.

Si raccomanda che l'altezza degli adolescenti che ricevono un trattamento prolungato con corticosteroidi per via inalatoria, venga controllata con regolarità.

La dose di corticosteroidi inalatori deve essere ridotta alla dose più bassa con la quale viene mantenuto un efficace controllo dell'asma.

4.5 Interazioni con altri medicinali ed altre forme di interazione

I β -bloccanti adrenergici possono indebolire o antagonizzare l'effetto del salmeterolo. Sia i bloccanti β non selettivi sia quelli selettivi devono essere evitati nei pazienti con asma, a meno che il loro utilizzo non sia necessario. L'ipokaliemia potenzialmente grave può derivare dalla terapia con β_2 -agonisti. Particolare cautela è consigliata nell'asma grave acuta poiché questo effetto può essere potenziato dal trattamento concomitante con derivati xantini, steroidi e diuretici.

L'uso concomitante di altri farmaci β -adrenergici può dar luogo ad un effetto potenzialmente additivo.

Fluticasone propionato

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

In uno studio di interazione con fluticasone propionato somministrato per via intra nasale in soggetti sani, ritonavir (un inibitore molto potente del citocromo P450 3A4), alla dose di 100 mg due volte al giorno, ha aumentato la concentrazione plasmatica di fluticasone propionato molte centinaia di volte, dando luogo a concentrazioni notevolmente ridotte di cortisolo sierico.

Per fluticasone propionato somministrato per via inalatoria non sono disponibili informazioni circa questo tipo di interazione, ma ci si aspetta un marcato aumento dei livelli plasmatici di fluticasone propionato. Sono stati segnalati casi di sindrome di Cushing e di soppressione surrenalica. La somministrazione concomitante deve essere evitata a meno che i benefici non superino l'aumentato rischio di effetti indesiderati sistemici dei glucocorticoidi.

In un piccolo studio condotto su volontari sani, ketoconazolo, inibitore del CYP3A leggermente meno potente, ha aumentato del 150% l'esposizione a fluticasone propionato dopo una singola inalazione. Ciò ha dato luogo a una riduzione del cortisolo plasmatico superiore a quella che si osserva con fluticasone propionato da solo. Ci si aspetta che anche il trattamento concomitante con altri potenti inibitori del CYP3A, come l'itraconazolo, e con inibitori moderati del CYP3A, come l'eritromicina, dia luogo ad un aumento dell'esposizione sistemica a fluticasone propionato ed al rischio di effetti indesiderati sistemici. Si raccomanda cautela ed il trattamento a lungo termine con tali farmaci deve essere, se possibile, evitato.

Salmeterolo

Potenti inibitori del citocromo CYP3A4

La somministrazione concomitante di ketoconazolo (400 mg una volta al giorno, per via orale) e di salmeterolo (50 microgrammi due volte al giorno, per via inalatoria), in 15 soggetti sani per 7 giorni, ha dato luogo ad un significativo incremento di salmeterolo plasmatico (1,4 volte la C_{max} e 15 volte l'AUC). Ciò può portare ad un aumento dell'incidenza di altri effetti sistemici da trattamento con salmeterolo (ad es. prolungamento dell'intervallo QTc e palpitazioni), se comparato al trattamento con salmeterolo o con ketoconazolo somministrati da soli (vedere paragrafo 4.4).

Non sono stati notati effetti clinicamente significativi su pressione arteriosa, frequenza cardiaca, livelli ematici di glucosio e di potassio. La somministrazione contemporanea di ketoconazolo non ha aumentato l'emivita di eliminazione di salmeterolo o aumentato l'accumulo di salmeterolo in seguito a dosi ripetute.

La somministrazione concomitante di ketoconazolo deve essere evitata, a meno che i benefici non superino l'aumento potenziale del rischio di effetti indesiderati sistemici da trattamento con salmeterolo. E' verosimile che vi sia un analogo rischio di interazione con altri potenti inibitori del citocromo CYP3A4 (ad esempio itraconazolo, telitromicina, ritonavir).

Inibitori moderati di citocromo CYP3A4

La somministrazione concomitante di eritromicina (500 mg tre volte al giorno, per via orale) e di salmeterolo (50 microgrammi due volte al giorno, per via inalatoria), in 15 soggetti sani per 6 giorni, ha dato luogo ad un piccolo, ma non statisticamente significativo, incremento di salmeterolo nel plasma (1,4 volte la Cmax e 1,2 volte l'AUC). La somministrazione concomitante di eritromicina non è stata associata ad alcun effetto avverso grave.

4.6 Fertilità, gravidanza e allattamento

Fertilità

Non ci sono dati nell'uomo. Tuttavia, gli studi sugli animali non hanno mostrato effetti di salmeterolo o fluticasone propionato sulla fertilità.

Gravidanza

Una moderata quantità di dati su donne in gravidanza (tra 300 e 1.000 gravidanze) indica che Salmeterolo e Fluticasone propionato non causano malformazioni o tossicità fetale/neonatale. Studi nell'animale, hanno mostrato tossicità riproduttiva a seguito di somministrazione di agonisti β_2 -adrenergici e glucocorticoidi (vedere paragrafo 5.3).

La somministrazione di Airsus nelle donne in stato di gravidanza, deve essere presa in considerazione solo nel caso in cui il beneficio atteso per la madre sia maggiore dei possibili rischi per il feto.

Nel trattamento di donne in gravidanza deve essere impiegata la più bassa dose efficace di fluticasone propionato necessaria a mantenere un adeguato controllo dell'asma.

Allattamento

Non è noto se salmeterolo e fluticasone propionato/loro metaboliti siano escreti nel latte umano.

Gli studi hanno dimostrato che salmeterolo e fluticasone propionato, e loro metaboliti, sono escreti nel latte di ratti che allattano.

Il rischio per i neonati/lattanti allattati al seno non può essere escluso. Si deve decidere se interrompere l'allattamento o interrompere/sospendere la terapia con Airsus, tenendo in considerazione il beneficio dell'allattamento al seno per il bambino e il beneficio della terapia per la donna.

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

Airsus non altera o altera in modo trascurabile la capacità di guidare veicoli e di usare macchinari.

4.8 Effetti indesiderati

Poiché Airsus contiene salmeterolo e fluticasone propionato, ci si aspetta che la tipologia e la gravità delle reazioni avverse siano associate a ciascuno dei due componenti. Non si osserva incidenza di eventi avversi addizionali a seguito della contemporanea somministrazione dei due composti.

Di seguito sono riportati gli eventi avversi che sono stati associati a salmeterolo/fluticasone propionato, elencati secondo la classificazione per sistemi e organi e per frequenza. La frequenza è classificata come: molto comune ($\geq 1/10$), comune ($\geq 1/100$, $< 1/10$), non comune ($\geq 1/1.000$, $< 1/100$), raro ($\geq 1/10.000$, $< 1/1000$) e non nota (la frequenza non può essere definita sulla base dei dati disponibili). Le frequenze risultano dai dati degli studi clinici. L'incidenza nel braccio placebo non è stata presa in considerazione.

| Classificazione per sistemi e organi | Evento avverso | Frequenza |
|---|---|---|
| Infezioni ed infestazioni | Candidiasi orale e della gola Polmonite Bronchite Candidosi esofagea | Comune ^{1,3} Comune ^{1,3} Comune ^{1,3} Raro |
| Disturbi del sistema immunitario | Reazioni di ipersensibilità accompagnate dalle seguenti manifestazioni: Reazioni di ipersensibilità cutanea Angioedema (principalmente del viso ed edema orofaringeo) Sintomi respiratori (dispnea) Sintomi respiratori (broncospasmo) Reazioni anafilattiche incluso shock anafilattico | Non comune Raro Non comune Raro Raro |
| Patologie endocrine | Sindrome di Cushing, aspetto Cushingoide, soppressione surrenalica, ritardo della crescita in bambini ed adolescenti, diminuzione della densità minerale ossea | Raro ⁴ |
| Disturbi del metabolismo e della nutrizione | Ipopotassiemia Iperglicemia | Comune ³ Non comune ⁴ |
| Disturbi psichiatrici | Ansia Disturbi del sonno Cambiamenti comportamentali, incluso iperattività e irritabilità (particolarmente nei bambini) Depressione, aggressività (specie nei bambini) | Non comune Non comune Raro Non nota |
| Patologie del sistema nervoso | Cefalea Tremore | Molto comune ¹ Non comune |
| Patologie dell'occhio | Cataratta, Glaucoma | Non comune Raro ⁴ |
| Patologie cardiache | Palpitazioni Tachicardia Aritmie cardiache (incluso: tachicardia sopraventricolare ed extrasistoli). Fibrillazione atriale Angina pectoris | Non comune Non comune Raro Non comune Non comune |
| Patologie respiratorie, | Rinofaringite | Molto comune ^{2,3} |

| | | |
|---|--|--|
| toraciche e mediastiniche | Irritazione della gola Raucedine/disfonia Sinusite Broncospasmo paradosso | Comune Comune Comune ^{1,3} Raro ⁴ |
| Patologie della cute e del tessuto sottocutaneo | Contusioni | Comune ^{1,3} |
| Patologie del sistema muscoloscheletrico e del tessuto connettivo | Crampi muscolari Fratture traumatiche Artralgia Mialgia | Comune Comune ^{1,3} Comune Comune |

1. Segnalato comunemente con placebo
2. Segnalato molto comunemente con placebo
3. Segnalato in uno studio della durata di 3 anni condotto su pazienti con BPCO
4. Vedere paragrafo 4.4

Descrizione di reazioni avverse selezionate

Effetti farmacologici indesiderati, quali tremore, palpitazioni e cefalea, sono stati osservati durante il trattamento con β_2 -agonisti ma tendono ad essere transitori ed a ridursi con una regolare terapia.

Come con altre terapie inalatorie, può verificarsi un broncospasmo paradosso con un aumento immediato del sibilo e della mancanza di respiro dopo l'assunzione della dose. Il broncospasmo paradosso risponde ad un broncodilatatore ad azione rapida e deve essere trattato immediatamente. Airsus deve essere sospeso immediatamente, il paziente deve essere valutato e se necessario deve essere istituita una terapia alternativa.

A causa del componente fluticasone propionato, in alcuni pazienti si possono verificare raucedine e candidiasi (mughetto) del cavo orale e della gola. La raucedine e la candidiasi possono essere alleviate effettuando risciacqui con acqua e/o spazzolando i denti dopo l'uso del medicinale. La candidiasi sintomatica può essere trattata con terapia topica antimicotica mentre si prosegue il trattamento con Airsus.

Popolazione pediatrica

I possibili effetti sistemici includono sindrome di Cushing, aspetto Cushingoide, soppressione surrenalica e ritardo della crescita in bambini ed adolescenti (vedere paragrafo 4.4). I bambini possono anche manifestare ansia, disturbi del sonno e modifiche comportamentali, incluse iperattività e irritabilità.

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 dell'Agenzia Italiana del Farmaco, all'indirizzo: www.aifa.gov.it/content/come-segnalare-una-sospetta-reazione-avversa.

4.9 Sovradosaggio

Dagli studi clinici condotti non sono disponibili dati circa il sovradosaggio con Airsus, tuttavia si riportano di seguito i dati disponibili sul sovradosaggio con i principi attivi usati singolarmente:

I segni ed i sintomi del sovradosaggio da salmeterolo sono vertigini, aumento della pressione sanguigna sistolica, tremore, cefalea e tachicardia. Se la terapia con Airsus deve essere interrotta a causa di sovradosaggio della componente β -agonista del farmaco, si deve prendere in considerazione la necessità di adottare un'appropriata terapia steroidea sostitutiva. Inoltre, si può manifestare ipopotassiemia e quindi

bisogna monitorare i livelli di potassio nel sangue. La somministrazione di potassio deve essere presa in considerazione.

Acuto: l'inalazione acuta di fluticasone propionato in dosi superiori a quelle raccomandate, può condurre ad una soppressione temporanea della funzionalità surrenalica. Ciò non richiede l'adozione di misure di emergenza in quanto la funzionalità surrenalica viene recuperata in pochi giorni, come evidenziato dalle misurazioni del cortisolo plasmatico.

Sovradosaggio cronico di fluticasone propionato somministrato per via inalatoria: deve essere monitorata la riserva surrenalica e può essere necessario un trattamento con corticosteroidi sistemici. Quando si stabilizza, il trattamento deve essere continuato con un corticosteroidi inalato alla dose raccomandata. Riferirsi al paragrafo 4.4: rischio di soppressione surrenalica.

In caso di sovradosaggio acuto e cronico da fluticasone propionato, la terapia con Airsus può proseguire ad un dosaggio idoneo al controllo dei sintomi.

5. PROPRIETÀ FARMACOLOGICHE

5.1 Proprietà farmacodinamiche

Categoria farmacoterapeutica: Adrenergici in associazione con corticosteroidi o altri farmaci, esclusi gli anticolinergici.

Codice ATC: R03AK06

Meccanismo di azione ed effetti farmacodinamici

Airsus contiene salmeterolo e fluticasone propionato che hanno differenti meccanismi di azione. Il rispettivo meccanismo di azione di entrambi i principi attivi è discusso di seguito.

Salmeterolo:

Salmeterolo è un agonista selettivo dei β_2 -adrenocettori a lunga durata di azione (12 ore) dotato di una lunga catena laterale che si lega all'esosito recettoriale.

Salmeterolo produce una broncodilatazione di più lunga durata, di almeno 12 ore, rispetto a quella ottenuta dai β_2 -agonisti convenzionali a breve durata di azione alle dosi raccomandate.

Fluticasone propionato:

Fluticasone propionato, somministrato per via inalatoria, alle dosi raccomandate, è dotato di attività antiinfiammatoria glucocorticoidi a livello del polmone, con conseguente riduzione dei sintomi e delle esacerbazioni dell'asma, con meno effetti avversi rispetto alla somministrazione di corticosteroidi per via sistemica.

Efficacia e sicurezza clinica

Studi Clinici con Salmeterolo e fluticasone propionato, sospensione pressurizzata per inalazione nell'Asma

Uno studio clinico della durata di 12 mesi (Gaining Optimal Asthma Control, GOAL), condotto in 3416 pazienti adulti ed adolescenti affetti da asma persistente, ha confrontato la sicurezza e l'efficacia di Salmeterolo e fluticasone propionato sospensione pressurizzata per inalazione, rispetto ad un corticosteroidi inalatorio (fluticasone propionato) somministrato da solo, al fine di verificare il raggiungimento dell'obiettivo di controllo dell'asma. Il dosaggio veniva innalzato ogni 12 settimane fino al raggiungimento del ** Totale controllo dell'asma, oppure della più alta dose del farmaco. Lo studio GOAL ha dimostrato che un maggior numero di pazienti trattati con Salmeterolo e fluticasone propionato sospensione pressurizzata

per inalazione, raggiungeva il controllo dell'asma rispetto ai pazienti trattati con il solo corticosteroide inalatorio e tale controllo veniva raggiunto con una dose inferiore di corticosteroide.

*Il Buon Controllo dell'asma veniva ottenuto più rapidamente con Salmeterolo e fluticasone propionato sospensione pressurizzata per inalazione che con il solo corticosteroide inalatorio. Il tempo di trattamento necessario perché il 50% dei soggetti ottenessero la loro prima settimana individuale di Buon Controllo, era di 16 giorni per Salmeterolo e fluticasone propionato sospensione pressurizzata per inalazione rispetto ai 37 giorni per il gruppo trattato con corticosteroide inalatorio. Nel sottogruppo dei pazienti asmatici, naive alla terapia con steroidi, il tempo di trattamento necessario per ottenere un Buon Controllo individuale era di 16 giorni per Salmeterolo e fluticasone propionato sospensione pressurizzata per inalazione, rispetto ai 23 giorni necessari al gruppo trattato con corticosteroide inalatorio.

I risultati complessivi dello studio hanno dimostrato:

| Percentuale di Pazienti che hanno ottenuto il *Buon Controllo (WC) ed il **Controllo Totale (TC) dell'Asma in un periodo di 12 mesi | | | | |
|--|-----------------------|-----------|-----------|-----------|
| Trattamento precedente allo studio | Salmeterolo/FP | | FP | |
| | WC | TC | WC | TC |
| Assenza di Corticosteroide inalatorio (solo SABA; β_2 -agonista a breve durata d'azione) | 78% | 50% | 70% | 40% |
| Bassa dose di Corticosteroide inalatorio (≤ 500 microgrammi di Beclometasone dipropionato o dose equivalente/die) | 75% | 44% | 60% | 28% |
| Dose media di Corticosteroide inalatorio (da >500 a 1000 microgrammi di beclometasone dipropionato o dose equivalente/die) | 62% | 29% | 47% | 16% |
| Risultati aggregati dei tre livelli di trattamento | 71% | 41% | 59% | 28% |

*Buon Controllo dell'asma; periodo minore o uguale a 2 giorni con punteggio di sintomo superiore a 1 (punteggio di sintomo 1 definito come "sintomi per un breve periodo durante il giorno") uso di SABA per un periodo minore o uguale a 2 giorni e minore o uguale a 4 volte alla settimana, picco di flusso espiratorio mattutino maggiore o uguale al 80% dell'atteso, nessun risveglio notturno, nessuna esacerbazione e nessun effetto collaterale che comporti un cambiamento nella terapia.

**Controllo Totale dell'asma; assenza di sintomi, nessun uso di β_2 -agonisti a breve durata d'azione (SABA), picco di flusso espiratorio mattutino superiore od uguale all'80% dell'atteso, assenza di risvegli notturni, assenza di riacutizzazioni ed assenza di effetti indesiderati che obblighino ad un cambio della terapia.

I risultati di questo studio suggeriscono che Salmeterolo e fluticasone propionato 50/100 microgrammi sospensione pressurizzata per inalazione due volte al giorno (bd), può essere preso in considerazione come terapia iniziale di mantenimento in pazienti con asma moderata persistente per i quali sia ritenuto essenziale un rapido controllo dell'asma (vedere paragrafo 4.2).

Uno studio in doppio cieco, randomizzato, per gruppi paralleli, condotto su 318 pazienti, con asma persistente, di età pari o superiore a 18 anni, ha valutato la sicurezza e la tollerabilità a seguito della somministrazione di 2 inalazioni di Salmeterolo e fluticasone propionato sospensione pressurizzata per inalazione due volte al giorno (doppio dosaggio) per la durata di due settimane. Lo studio ha evidenziato che il raddoppio delle inalazioni per ciascun dosaggio di Salmeterolo e fluticasone propionato sospensione pressurizzata per inalazione, per un periodo massimo di 14 giorni, comporta un piccolo aumento dell'incidenza degli eventi avversi correlati al β_2 -agonista (tremore, 1 paziente [1%] vs 0; palpazioni, 6

pazienti [3%] vs 1 [<1%]; crampi muscolari, 6 pazienti [3%] vs 1 [<1%]); ed una simile incidenza degli eventi avversi correlati al corticosteroide inalatorio (ad es., candidiasi orale, 6 pazienti [6%] vs 16 [8%]; raucedine, 2 pazienti [2%] vs 4 [2%]), se raffrontato con una inalazione due volte al giorno.

Qualora il medico ritenga di voler adottare il raddoppio della dose in pazienti adulti che richiedano una terapia addizionale a breve termine (fino a 14 giorni) con corticosteroide inalatorio, deve essere tenuto in considerazione il piccolo aumento di eventi avversi correlati al β -agonista.

Studio multicentrico per l'uso del salmeterolo nell'asma (SMART)

SMART è stato uno studio multicentrico, randomizzato, in doppio cieco, controllato con placebo, per gruppi paralleli, della durata di 28 settimane, condotto negli USA, che ha randomizzato 13.176 pazienti in trattamento con salmeterolo (50 microgrammi due volte al giorno) e 13.179 pazienti trattati con placebo, in aggiunta alla normale terapia antiasmatica di ciascun paziente. I pazienti furono arruolati se di età uguale o superiore a 12 anni, affetti da asma, e se usavano correntemente un trattamento per l'asma (ma che non fosse un β -Agonista a Lunga Durata d'Azione, LABA).

Al momento dell'ingresso nello studio (arruolamento) veniva registrato l'impiego al basale di corticosteroidi inalatori (ICS), anche se non richiesto nello studio stesso.

L'“end-point” primario dello studio SMART era il numero combinato di morti per cause respiratorie e di eventi respiratori che mettevano a rischio la vita.

Risultati principali dello studio SMART: end-point primario

| Gruppo di pazienti | Numero di eventi correlati all'end-point primario/numero di pazienti | | Rischio relativo (intervallo di confidenza 95%) |
|--|--|----------------|---|
| | salmeterolo | placebo | |
| Tutti i pazienti | 50/13.176 | 36/13.179 | 1,40 (0,91- 2,14) |
| Pazienti in trattamento con steroidi inalatori | 23/6.127 | 19/6.138 | 1,21 (0,66 - 2,23) |
| Pazienti non in trattamento con steroidi inalatori | 27/7.049 | 17/7.041 | 1,60 (0,87 - 2,93) |
| Pazienti Afro-American | 20/2.366 | 5/2.319 | 4,10 (1,54-10,90) |

(Il rischio in carattere grassetto è statisticamente significativo al livello del 95%)

Risultati principali dello studio SMART relativo all'uso di steroidi inalatori al basale: “end-point secondari”

| | Numero di eventi correlati all'end-point secondario/numero di pazienti | | Rischio relativo intervallo di confidenza 95%) |
|--|--|---------------|--|
| | salmeterolo | placebo | |
| Casi di morte correlati a cause respiratorie | | | |
| Pazienti in trattamento con steroidi inalatori | 10/6127 | 5/6138 | 2,01 (0,69 - 5,86) |
| Pazienti non in trattamento con steroidi inalatori | 14/7049 | 6/7041 | 2,28 (0,88 - 5,94) |
| Numero combinato di morti correlate all'asma o di eventi pericolosi per la vita | | | |
| Pazienti in trattamento con steroidi inalatori | 16/6127 | 13/6138 | 1,24 (0,60, 2,58) |
| Pazienti non in trattamento con | 21/7049 | 9/7041 | 2,39 (1,10 - 5,22) |

| steroidi inalatori | | | |
|--|--------|--------|--------------------|
| Casi di morte correlati all'asma | | | |
| Pazienti in trattamento con steroidi inalatori | 4/6127 | 3/6138 | 1,35 (0,30 - 6.04) |
| Pazienti non in trattamento con steroidi inalatori | 9/7049 | 0/7041 | * |

(*=non è stato possibile calcolare il rischio relativo a causa dell'assenza di eventi nel gruppo placebo. Il rischio in carattere grassetto è statisticamente significativo al livello del 95%. Gli end-point secondari riportati nella tabella di cui sopra hanno raggiunto la significatività statistica nell'intera popolazione). Gli end-point secondari combinati di morti per tutte le cause o eventi pericolosi per la vita, morti e ospedalizzazioni provocate da qualunque causa, non hanno raggiunto la significatività statistica nell'intera popolazione.

Popolazione pediatrica

Nella sperimentazione SAM101667, in 158 bambini di età compresa tra i 6 ei 16 anni con asma sintomatica, la combinazione di salmeterolo / fluticasone propionato è altrettanto efficace al raddoppio della dose di fluticasone propionato per quanto riguarda il controllo dei sintomi e la funzione polmonare. Questo studio non è stato progettato per indagare l'effetto sulle riacutizzazioni.

In uno studio che ha randomizzato bambini di età compresa tra 4 e 11 anni [n = 428], il salmeterolo / fluticasone propionato polvere di inalazione (Diskus) (50/100 microgrammi, una inalazione due volte al giorno) è stato confrontato con salmeterolo / fluticasone propionato MDI (25/50 microgrammi, due inalazioni due volte al giorno) durante un periodo di trattamento di 12 settimane. La variazione media corretta rispetto al basale nel picco di flusso espiratorio mattutino medio durante le settimane 1-12 era di 37,7 L / min nel gruppo "polvere per inalazione (Diskus)" e 38,6 L / min nel gruppo MDI. Miglioramenti sono stati osservati anche in entrambi i gruppi di trattamento rispetto all'uso di medicinali di salvataggio e giorni e notti senza sintomi.

5.2 Proprietà farmacocinetiche

Quando salmeterolo e fluticasone propionato sono somministrati in associazione per via inalatoria, la farmacocinetica di ciascun componente è stata simile a quella osservata quando i farmaci sono somministrati separatamente. Pertanto, ai fini delle considerazioni di farmacocinetica, ciascuno dei due componenti può essere considerato separatamente.

Salmeterolo:

Il Salmeterolo agisce localmente nel polmone e pertanto i livelli plasmatici non sono indicativi dell'effetto terapeutico. Inoltre, sono disponibili solo dati limitati sulla farmacocinetica del salmeterolo a causa della difficoltà tecnica di titolare il farmaco nel plasma causata dalle basse concentrazioni plasmatiche alle dosi terapeutiche raggiunte dopo assunzione per via inalatoria (circa 200 picogrammi/ml o inferiori).

Fluticasone propionato:

La biodisponibilità assoluta di una dose singola di fluticasone propionato somministrato per via inalatoria in soggetti sani varia approssimativamente nell'intervallo 5-11% della dose nominale, in base al tipo di dispositivo di inalazione impiegato. Nei pazienti asmatici è stato osservato un livello inferiore di esposizione sistemica a fluticasone propionato somministrato per via inalatoria.

L'assorbimento sistemico si verifica principalmente attraverso i polmoni ed è inizialmente rapido, poi prolungato. La rimanente porzione della dose inalata può essere deglutita ma dà un contributo minimo all'esposizione sistemica a causa della bassa solubilità in acqua e del metabolismo pre-sistemico, che porta ad una disponibilità orale inferiore all'1%. Si verifica un incremento lineare nell'esposizione sistemica in rapporto all'aumento della dose inalata.

La distribuzione di fluticasone propionato è caratterizzata da un'elevata clearance plasmatica (1150 ml/min), un ampio volume di distribuzione allo stato stazionario (*steady state*) (circa 300 L) ed un'emivita terminale di circa 8 ore.

Il legame con le proteine plasmatiche è del 91%.

Fluticasone propionato viene eliminato molto rapidamente dalla circolazione sistemica. La principale via è rappresentata dalla trasformazione in un metabolita acido carbossilico inattivo ad opera dell'enzima CYP3A4 del sistema del citocromo P450. Sono stati rilevati nelle feci altri metaboliti, non identificati.

La clearance renale di fluticasone propionato è trascurabile. Meno del 5% della dose viene eliminata con le urine, principalmente in forma di metaboliti.

La porzione principale della dose viene escreta con le feci sotto forma di metaboliti e di farmaco immodificato.

Popolazione pediatrica

L'effetto di 21 giorni di trattamento con Salmeterolo/ Fluticasone MDI 25/50 microgrammi (2 inalazioni due volte al giorno con o senza distanziatore) o Salmeterolo/ Fluticasone DPI (Diskus) 50/100 microgrammi (1 inalazione due volte al giorno) è stato valutato in 31 bambini da 4 a 11 anni con asma lieve. L'esposizione sistemica al fluticasone propionato era simile a Salmeterolo/ Fluticasone MDI con spaziatore (107 pg hr / mL [95% CI: 45,7, 252,2]) e Salmeterolo/ Fluticasone DPI (Diskus) (138 pg hr / ml [95% CI: 69,3 , 273,2]), ma inferiore per Salmeterolo/ Fluticasone MDI (24 pg hr / ml [95% CI: 9,6, 60,2]). L'esposizione sistemica al salmeterolo era simile per Salmeterolo/ Fluticasone MDI, Salmeterolo / Fluticasone MDI con distanziatore e Salmeterolo/ Fluticasone DPI (Diskus) (126 pg hr / ml [95% CI: 70, 225], 103 pg hr / mL [95 % CI: 54, 200] e 110 pg hr / mL [95% CI: 55, 219], rispettivamente).

5.3 Dati preclinici di sicurezza

Gli unici problemi di sicurezza per l'uso nell'uomo derivati da studi sugli animali con salmeterolo e fluticasone propionato somministrati separatamente, sono stati effetti associati ad azioni farmacologiche eccessive. Negli studi sulla riproduzione animale, i glucocorticoidi hanno mostrato indurre malformazioni (palatoschisi, malformazioni scheletriche). Tuttavia questi risultati sperimentali nell'animale non sembrano avere rilevanza per quanto riguarda la somministrazione nell'uomo alle dosi raccomandate. Gli studi nell'animale con salmeterolo hanno dato luogo a tossicità embriofetale solamente ad alti livelli di esposizione. Nei ratti, a seguito della somministrazione concomitante di dosi associate ad anomalie indotte da glucocorticoidi, si è osservato un aumento dell'incidenza di trasposizione dell'arteria ombelicale e di una incompleta ossificazione dell'osso occipitale.

Il propellente, Norflurano, non clorofluorocarburo, ha mostrato, in molte specie animali esposte quotidianamente per periodi di due anni, di non possedere effetti tossici a concentrazioni di vapore molto alte, estremamente superiori a quelle cui verosimilmente vengono esposti i pazienti.

6. INFORMAZIONI FARMACEUTICHE

6.1 Elenco degli eccipienti

Propellente: Norflurano (HFA134a).

6.2 Incompatibilità

Non pertinente.

6.3 Periodo di validità

Airsus 25 microgrammi / 50 microgrammi /dose predosata sospensione pressurizzata per inalazione: 24 mesi

Airsus 25 microgrammi / 125 microgrammi /dose predosata sospensione pressurizzata per inalazione: 20 mesi

Airsus 25 microgrammi / 250 microgrammi /dose predosata sospensione pressurizzata per inalazione: 24 mesi

6.4 Precauzioni particolari per la conservazione

Conservare a temperatura non superiore a 25°C.

La bomboletta contiene un liquido pressurizzato. Non esporre a temperature superiori a 50°C, proteggere dalla luce solare diretta. Non bucare, rompere o bruciare la bomboletta, anche se vuota.

Come per la maggior parte dei medicinali contenuti in bombolette sotto pressione, l'effetto terapeutico di questo medicinale può diminuire quando il contenitore è freddo.

6.5 Natura e contenuto del contenitore

La sospensione è contenuta in una bomboletta sotto pressione in lega di alluminio sigillato con una idonea valvola dosatrice.

La bomboletta è posta in un erogatore in materiale plastico fornito di un boccaglio nebulizzatore e di un cappuccio protettivo antipolvere.

Ogni bomboletta pressurizzata contiene 120 erogazioni.

Ogni confezione contiene 1 inalatore.

6.6 Precauzioni particolari per lo smaltimento e la manipolazione

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

7. TITOLARE DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

Titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio:

Genetic S.p.A..

Via G. Della Monica 84083, Castel San Giorgio (SA)

Italia

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

044250013 - "25 Microgrammi/50 Microgrammi Per Dose Predosata Sospensione Pressurizzata Per Inalazione" 1 Inalatore Da 120 Erogazioni

044250025 - "25 Microgrammi/125 Microgrammi Per Dose Predosata Sospensione Pressurizzata Per Inalazione" 1 Inalatore Da 120 Erogazioni

044250037 - 25 Microgrammi/250 Microgrammi Per Dose Predosata Sospensione Pressurizzata Per Inalazione" 1 Inalatore Da 120 Erogazioni

9. DATA DELLA PRIMA AUTORIZZAZIONE/RINNOVO DELL'AUTORIZZAZIONE

Data della prima autorizzazione:

Data dell'ultimo rinnovo:

10. DATA DI REVISIONE DEL TESTO

Documento reso disponibile da AIFA il 31/01/2021

Esula dalla competenza dell'AIFA ogni eventuale disputa concernente i diritti di proprietà industriale e la tutela brevettuale dei dati relativi all'AIC dei medicinali e, pertanto, l'Agenzia non può essere ritenuta responsabile in alcun modo di eventuali violazioni da parte del titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio (o titolare AIC).

Agenzia Italiana del Farmaco

Documento reso disponibile da AIFA il 31/01/2021

Esula dalla competenza dell'AIFA ogni eventuale disputa concernente i diritti di proprietà industriale e la tutela brevettuale dei dati relativi all'AIC dei medicinali e, pertanto, l'Agenzia non può essere ritenuta responsabile in alcun modo di eventuali violazioni da parte del titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio (o titolare AIC).