

RIASSUNTO DELLE CARATTERISTICHE DEL PRODOTTO

1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE

Abriff 50 microgrammi/5 microgrammi per erogazione, sospensione pressurizzata per inalazione.
Abriff 125 microgrammi/5 microgrammi per erogazione, sospensione pressurizzata per inalazione.
Abriff 250 microgrammi/10 microgrammi per erogazione, sospensione pressurizzata per inalazione.

2. COMPOSIZIONE QUALITATIVA E QUANTITATIVA

Ogni dose erogata (dalla valvola dosatrice) contiene:

- 50 microgrammi di fluticasone propionato e 5 microgrammi di formoterolo fumarato diidrato. Questo equivale ad una dose inalata (dall'erogatore) di circa 46 microgrammi di fluticasone propionato/4,5 microgrammi di formoterolo fumarato diidrato.
- 125 microgrammi di fluticasone propionato e 5 microgrammi di formoterolo fumarato diidrato. Questo equivale ad una dose inalata (dall'erogatore) di circa 115 microgrammi di fluticasone propionato/ 4,5 microgrammi di formoterolo fumarato diidrato.
- 250 microgrammi di fluticasone propionato e 10 microgrammi di formoterolo fumarato diidrato. Questo equivale ad una dose inalata (dall'erogatore) di circa 230 microgrammi di fluticasone propionato/9,0 microgrammi di formoterolo fumarato diidrato.

Eccipienti con effetti noti

Ogni erogazione contiene 1mg di etanolo.

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

3. FORMA FARMACEUTICA

Sospensione pressurizzata per inalazione

La bomboletta contiene una sospensione liquida di colore bianco-biancastro. La bomboletta è contenuta in un erogatore di colore bianco con indicatore della dose integrato di colore grigio e un cappuccio di protezione del boccaglio di colore grigio chiaro.

4. INFORMAZIONI CLINICHE

4.1 Indicazioni terapeutiche

Questa combinazione a dose fissa di fluticasone propionato e formoterolo fumarato (Abriff) è indicata per il trattamento regolare dell'asma quando l'uso di un prodotto di associazione (corticosteroide per via inalatoria e β_2 -agonista a lunga durata d'azione) è appropriato, ovvero:

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

Abriff 50 microgrammi/5 microgrammi per erogazione è indicato negli adulti, negli adolescenti e nei bambini di età pari o superiore a 5 anni.

Abriff 125 microgrammi/5 microgrammi per erogazione è indicato negli adulti e negli adolescenti di età pari o superiore a 12 anni.

Abriff 250 microgrammi/10 microgrammi per erogazione è indicato solo negli adulti.

4.2 Posologia e modo di somministrazione

Documento reso disponibile da AIFA il 06/04/2024

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).

Posologia

Occorre mostrare ai pazienti come utilizzare l'inalatore e che un medico valuti regolarmente la loro asma in modo che il dosaggio di Abriff sia sempre ottimale e venga modificato solo dietro consiglio medico. La dose deve essere titolata alla dose minima che permette di mantenere un efficace controllo dei sintomi. Una volta raggiunto il controllo dell'asma con il dosaggio minimo di Abriff somministrato due volte al giorno, occorre rivalutare il trattamento prendendo in considerazione l'eventualità di modificare la terapia passando ad un corticosteroide inalatorio da solo. Come regola generale, la dose deve essere titolata alla dose minima che permette di mantenere un efficace controllo dei sintomi. È estremamente importante controllare regolarmente i pazienti durante la riduzione della terapia.

Non sono disponibili dati sull'uso di Abriff in pazienti con BPCO. Pertanto Abriff non deve essere usato in questa tipologia di pazienti.

Il dosaggio di Abriff deve contenere la dose di fluticasone propionato adatta alla gravità della malattia. Nota: Abriff 50 microgrammi/5 microgrammi per erogazione non è appropriato per adulti e adolescenti con asma grave. I medici prescrittori devono essere consapevoli che nei pazienti con asma, il fluticasone propionato è efficace quanto altri steroidi per via inalatoria, se ne viene somministrata circa metà della dose giornaliera totale (in microgrammi). Qualora un paziente necessiti di dosi al di fuori del regime posologico raccomandato, occorre prescrivere dosi adatte del β_2 -agonista e del corticosteroide per via inalatoria in inalatori separati oppure dosi adatte del solo corticosteroide per via inalatoria.

Abriff viene erogato attraverso un inalatore pressurizzato predosato (pMDI) con indicatore della dose integrato. Ogni inalatore fornisce almeno 120 erogazioni (60 dosi).

Abriff 50 microgrammi/5 microgrammi per erogazione, sospensione pressurizzata per inalazione

Dose raccomandata per adulti, adolescenti e bambini di età pari o superiore a 5 anni

Abriff 50 microgrammi/5 microgrammi per erogazione, sospensione pressurizzata per inalazione: due inalazioni (puff) due volte al giorno, assunte normalmente alla mattina e alla sera.

Per adulti e adolescenti

Se il paziente continua a presentare asma scarsamente controllata, la dose giornaliera totale del corticosteroide inalatorio può essere aumentata somministrando questo prodotto di associazione a un dosaggio successivo più elevato, ovvero Abriff 125 microgrammi/5 microgrammi per erogazione, sospensione pressurizzata per inalazione, due inalazioni (puff) due volte al giorno. Questo dosaggio non deve essere utilizzato nei bambini di età inferiore a 12 anni.

Solo per adulti

Se il paziente continua a presentare asma scarsamente controllata, la dose giornaliera totale può essere ulteriormente aumentata somministrando questo prodotto di associazione al dosaggio massimo, ovvero Abriff 250 microgrammi/10 microgrammi per erogazione, sospensione pressurizzata per inalazione, due inalazioni (puff) due volte al giorno. Il dosaggio massimo va usato solo negli adulti, non deve essere somministrato ad adolescenti e bambini.

Bambini di età inferiore a 5 anni

L'esperienza nei bambini di età inferiore a 5 anni è limitata (vedere paragrafi 4.4, 4.8, 5.1 e 5.3). L'uso di Abriff sospensione pressurizzata per inalazione a qualsiasi dosaggio non è raccomandato nei bambini al di sotto dei 5 anni. **In questo gruppo d'età Abriff non deve essere usato.**

Abriff 125/5 microgrammi per erogazione, sospensione pressurizzata per inalazione

Dose raccomandata per adulti e adolescenti di età pari o superiore a 12 anni

Abriff 125 microgrammi/5 microgrammi per erogazione, sospensione pressurizzata per inalazione: 2 inalazioni (puff) due volte al giorno, assunte normalmente alla mattina e alla sera.

In caso di asma adeguatamente controllata è possibile passare i pazienti al dosaggio minimo di questo prodotto di associazione, ovvero Abriff 50 microgrammi/5 microgrammi per erogazione. La dose per un paziente deve essere titolata alla dose minima che consente di mantenere un efficace controllo dei sintomi.

Solo per adulti

Se il paziente continua a presentare asma scarsamente controllato, la dose giornaliera totale può essere aumentata somministrando questo prodotto di associazione al dosaggio massimo, ovvero Abriff 250 microgrammi/10 microgrammi per erogazione, sospensione pressurizzata per inalazione, due inalazioni (puff) due volte al giorno. Il dosaggio massimo va usato solo negli adulti, non deve essere somministrato ad adolescenti al di sopra dei 12 anni.

Bambini di età inferiore ai 12 anni

Non sono disponibili dati sull'impiego di Abriff a questo dosaggio nei bambini. L'esperienza nei bambini al di sotto dei 12 anni è limitata al dosaggio più basso (50/5 microgrammi) (vedere paragrafi 4.4, 4.8, 5.1 e 5.3). L'uso di Abriff sospensione pressurizzata per inalazione a questo dosaggio (125/5 microgrammi) non è raccomandato nei bambini al di sotto dei 12 anni. **In questo gruppo d'età Abriff 125/5 microgrammi per erogazione non deve essere usato.**

Abriff 250 microgrammi/10 microgrammi per erogazione, sospensione pressurizzata per inalazione

Dose raccomandata per adulti

Abriff 250 microgrammi/10 microgrammi per erogazione, sospensione pressurizzata per inalazione: 2 inalazioni (puff) due volte al giorno, assunte normalmente alla mattina e alla sera.

In caso di asma adeguatamente controllata è possibile passare i pazienti a un dosaggio inferiore di questo prodotto di combinazione, ovvero Abriff 125 microgrammi/5 microgrammi per erogazione o, eventualmente, Abriff 50 microgrammi/5 microgrammi. La dose per un paziente deve essere titolata alla dose minima che consente di mantenere un efficace controllo dei sintomi.

Bambini e adolescenti di età inferiore a 18 anni

Non sono disponibili dati sull'impiego di Abriff a questo dosaggio nei bambini o negli adolescenti. L'esperienza nei bambini è limitata al dosaggio più basso (50/5 microgrammi) (vedere paragrafi 4.4, 4.8, 5.1 e 5.3). **L'uso di Abriff sospensione pressurizzata per inalazione a questo dosaggio (250/10 microgrammi) non è raccomandato negli adolescenti e nei bambini. In questo gruppo d'età Abriff 250/10 microgrammi per erogazione non deve essere usato.**

Abriff 250 microgrammi/10 microgrammi per erogazione non deve essere usato negli adolescenti o nei bambini. Tuttavia vi sono dosaggi inferiori, ad es. 50 microgrammi/5 microgrammi per erogazione, che può essere utilizzato negli adolescenti e bambini, o 125 microgrammi/5 microgrammi per erogazione che può essere usato negli adolescenti.

Gruppi speciali di pazienti

Non sono necessari aggiustamenti della dose nei pazienti anziani.

Non sono disponibili dati sull'uso di Abriff in pazienti con compromissione epatica o renale (vedere paragrafo 5.2). Questi pazienti devono essere monitorati regolarmente da un medico per garantire una titolazione alla dose minima che permette di mantenere un efficace controllo dei sintomi. Poiché le frazioni di fluticasone e formoterolo che raggiungono la circolazione sistemica sono eliminate principalmente per via epatica, è possibile attendersi un aumento dell'esposizione nei pazienti con grave insufficienza epatica.

Informazioni generali

La monoterapia con corticosteroidi inalatori rappresenta il trattamento di prima linea per la maggior parte dei pazienti. Abriff non è indicato per il trattamento iniziale dell'asma di grado lieve. Per i pazienti con asma grave la terapia con corticosteroidi per via inalatoria deve essere istituita prima di prescrivere un prodotto di combinazione a dose fissa.

Occorre richiamare l'attenzione dei pazienti sul fatto che Abriff deve essere utilizzato quotidianamente per trarne il massimo beneficio, anche in assenza di sintomi.

Documento reso disponibile da AIFA il 06/04/2024

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).

Per nessun motivo i pazienti che usano Abriff possono utilizzare altri β_2 -agonisti a lunga durata d'azione. Qualora i sintomi dell'asma si manifestino nell'intervallo tra le dosi, per un sollievo immediato occorre assumere un β_2 -agonista a breve durata d'azione per via inalatoria.

Per i pazienti attualmente trattati con corticosteroidi per via inalatoria a dosi moderate-alte, con gravità della malattia tale da giustificare chiaramente due terapie di mantenimento, la dose iniziale raccomandata corrisponde a due inalazioni due volte al giorno di Abriff 125 microgrammi/5 microgrammi per erogazione.

Per pazienti che hanno difficoltà a sincronizzare l'erogazione aerosol con l'inspirazione si raccomanda l'impiego di un distanziatore con Abriff. Un distanziatore raccomandato per l'uso con Abriff è AeroChamber Plus® Flow Vu®.

I pazienti devono essere istruiti all'uso corretto e alla manutenzione dell'inalatore e del distanziatore, verificando la loro tecnica inalatoria per assicurare la distribuzione ottimale del farmaco inalato ai polmoni.

Con l'uso di un distanziatore occorre sempre ri-titolare il farmaco alla dose minima efficace.

Modo di somministrazione

Per uso inalatorio

Per garantire la corretta somministrazione del medicinale, un medico o altri professionisti sanitari devono mostrare al paziente come utilizzare l'inalatore. L'utilizzo corretto dell'inalatore pressurizzato predosato (pMDI) è essenziale per il successo del trattamento. Si deve consigliare al paziente di leggere con attenzione il Foglio illustrativo e di seguire le istruzioni per l'uso e le figure ivi riportate.

L'erogatore è dotato di un contatore che conta il numero di erogazioni (puff) rimanenti. Questo contatore è codificato a colori. Quando è pieno è verde, successivamente, quando rimangono meno di 50 puff (erogazioni) disponibili diventa giallo e quando rimangono meno di 30 puff (erogazioni) diventa rosso. Il contatore conta alla rovescia da 120 a 60 ad intervalli di 10 e da 60 a 0 ad intervalli di 5.. Quando il numero si avvicina a zero, occorre avvisare il paziente di contattare il medico prescrittore per richiedere un nuovo inalatore. L'inalatore non deve essere utilizzato se l'indicatore della dose mostra uno "0" (zero).

Attivazione dell'inalatore

Prima di usare l'inalatore per la prima volta o se l'inalatore non è stato usato per 3 giorni o più o è stato esposto a temperature fredde o vicine allo zero (vedere paragrafo 6.4), è necessario attivarlo.

- Togliere il cappuccio di protezione dal boccaglio e agitare bene l'inalatore.
- Erogare una dose (puff) tenendo l'inalatore lontano dal viso. Questo passaggio deve essere ripetuto 4 volte.
- L'inalatore deve sempre essere agitato immediatamente prima dell'uso.

Ogni qualvolta sia possibile, i pazienti devono essere in piedi o seduti in posizione eretta quando effettuano l'inalazione.

Passaggi da seguire quando si utilizza l'inalatore

1. Togliere il cappuccio di protezione dal boccaglio e controllare che il boccaglio sia pulito e privo di polvere e sporcizia.
2. Agitare l'inalatore immediatamente prima di ogni erogazione (puff) per assicurarsi che il contenuto dell'inalatore sia mescolato in modo uniforme.
3. Espirare completamente e il più lentamente e profondamente possibile.
4. Tenere la bomboletta in senso verticale, con il corpo dell'erogatore rivolto verso l'alto, e collocare il boccaglio tra le labbra. Tenere l'inalatore in posizione verticale con il/i pollice/i alla base del boccaglio e l'indice/gli indici sulla parte superiore dell'inalatore. Non mordere il boccaglio.
5. Inspirare lentamente e profondamente dalla bocca. Dopo aver iniziato a inspirare, premere la parte superiore dell'inalatore per erogare una dose (puff) e continuare a inspirare in modo costante e profondo (idealmente per circa 2-3 secondi nei bambini e 4-5 secondi negli adulti).

6. Mentre si trattiene il respiro, rimuovere l'inalatore dalla bocca. I pazienti devono continuare a trattenere il respiro il più a lungo possibile senza sforzarsi. Non espirare nell'inalatore.
7. Per la seconda erogazione (puff), tenere l'inalatore in posizione verticale, quindi ripetere i passaggi da 2 a 6.
8. Dopo l'uso riporre il cappuccio di protezione sul bocchaglio.

IMPORTANTE: i passaggi da 2 a 6 non devono essere eseguiti troppo velocemente.

Si può consigliare ai pazienti di esercitarsi davanti a uno specchio. Se dopo l'inalazione si osserva una nebbiolina fuoriuscire dall'inalatore o dai lati della bocca, occorre ripetere la procedura dal passaggio 2.

Per pazienti con una presa debole può essere più facile tenere l'inalatore con entrambe le mani appoggiando gli indici sulla parte superiore della bomboletta ed entrambi i pollici alla base dell'inalatore.

Dopo ogni inalazione i pazienti devono risciacquarsi la bocca, fare gargarismi con acqua o lavarsi i denti ed espellere eventuali residui per minimizzare il rischio di candidosi orale o disfonia.

Pulizia

Per le istruzioni sulla pulizia dell'inalatore occorre avvisare i pazienti di leggere attentamente il Foglio illustrativo.

L'inalatore deve essere pulito una volta alla settimana.

- Togliere il cappuccio di protezione dal bocchaglio.
- Non estrarre la bomboletta dall'alloggiamento in plastica.
- Pulire l'interno e l'esterno del bocchaglio e l'alloggiamento in plastica con un panno o fazzoletto asciutto.
- Riporre il cappuccio di protezione sul bocchaglio rispettando l'orientamento corretto.
- Non immergere la bomboletta metallica in acqua.

Occorre informare i pazienti che necessitano di un distanziatore AeroChamber Plus® Flow Vu® di leggere le istruzioni del produttore per assicurarsi di conoscere le procedure corrette per l'uso, la pulizia e la manutenzione del dispositivo.

4.3 Controindicazioni

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

4.4 Avvertenze speciali e precauzioni di impiego

La gestione dell'asma deve generalmente avvenire secondo un programma graduale, monitorando la risposta dei pazienti mediante esami clinici e test di funzionalità polmonare.

Abriff non deve essere usato nel trattamento dei sintomi acuti dell'asma che necessitano di un broncodilatatore a breve durata e rapida insorgenza d'azione. Occorre avvisare i pazienti di portare sempre con sé il farmaco di emergenza che utilizzano in caso di attacco asmatico acuto.

L'uso profilattico di Abriff in caso di asma da esercizio fisico non è stato studiato. Per tale uso è consigliabile ricorrere a un differente broncodilatatore a rapida insorgenza d'azione.

Occorre ricordare ai pazienti di assumere la dose di mantenimento come prescritto, anche in assenza di sintomi.

I pazienti non devono iniziare il trattamento con Abriff durante un'esacerbazione o in caso di peggioramento significativo o deterioramento acuto dell'asma.

Durante il trattamento con Abriff possono manifestarsi esacerbazioni o eventi avversi seri correlati all'asma. È necessario chiedere ai pazienti di continuare il trattamento avvisandoli tuttavia di consultare un medico qualora non riescano a controllare i sintomi dell'asma o essi peggiorino dopo l'avvio della terapia con Abriff.

Abriff non deve essere usato come trattamento di prima linea per l'asma.

Qualora sia necessario un uso più intenso di broncodilatatori a breve durata d'azione per attenuare i sintomi dell'asma oppure qualora l'efficacia di tale terapia si riduca o i sintomi dell'asma persistano, i pazienti devono essere visitati da un medico quanto prima poiché tali segni possono essere indicativi di un deterioramento nel controllo dell'asma e può essere necessario modificare la terapia.

Un deterioramento improvviso e progressivo nel controllo dell'asma è potenzialmente fatale e il paziente deve essere visitato in urgenza, valutando l'opportunità di aumentare la terapia corticosteroidica. Il paziente deve essere visitato anche qualora il dosaggio corrente di Abriff non permetta un controllo adeguato dell'asma, prendendo in considerazione l'introduzione di terapie corticosteroidiche aggiuntive.

Una volta ottenuto il controllo dei sintomi dell'asma, occorre soppesare l'eventualità di ridurre gradualmente la dose di Abriff. È importante controllare regolarmente i pazienti durante la riduzione della terapia. Abriff deve essere utilizzato alla dose minima efficace (vedere paragrafo 4.2).

Dato il rischio di esacerbazione, nei pazienti con asma il trattamento con Abriff non deve essere interrotto bruscamente bensì sospeso gradualmente sotto la supervisione del medico prescrittore.

Un'esacerbazione dei sintomi clinici dell'asma può essere provocata da un'infezione batterica acuta del tratto respiratorio che necessita di una terapia antibiotica appropriata, con un aumento della dose dei corticosteroidi per via inalatoria e un breve ciclo di corticosteroidi orali. Come farmaco di emergenza va utilizzato un broncodilatatore per via inalatoria a rapida insorgenza d'azione. Come tutti i medicinali contenenti corticosteroidi, Abriff deve essere somministrato con cautela a pazienti con tubercolosi polmonare, tubercolosi quiescente o infezioni delle vie aeree di origine micotica, virale o di altro tipo. Tali infezioni devono sempre essere adeguatamente trattate se si utilizza Abriff.

Occorre cautela nel somministrare Abriff a pazienti con tireotossicosi, feocromocitoma, diabete mellito, ipokaliemia non corretta o pazienti con predisposizione a bassi livelli sierici di potassio, a cardiomiopatia ostruttiva ipertrofica, stenosi aortica sottovalvolare idiopatica, ipertensione grave, aneurismi o altri gravi disturbi cardiovascolari come cardiopatia ischemica, aritmie cardiache o grave insufficienza cardiaca.

Dosi elevate di β_2 -agonisti possono provocare un'ipokaliemia potenzialmente grave. La somministrazione concomitante di β_2 -agonisti e farmaci in grado di indurre o potenziare un effetto ipokaliemico, p.es. derivati della xantina, steroidi e diuretici, può potenziare un possibile effetto ipokaliemico del β_2 -agonista. Si raccomanda particolare cautela con l'uso variabile di broncodilatatori di emergenza in quadri di asma instabile, di asma grave acuto (poiché l'ipossia può aumentare il rischio associato) e in altre condizioni accompagnate da una maggiore probabilità di insorgenza di effetti avversi a causa dell'ipokaliemia. In tali circostanze è opportuno monitorare i livelli sierici di potassio.

Occorre cautela con i pazienti che presentano un prolungamento dell'intervallo QTc. Formoterolo può indurre un prolungamento dell'intervallo QTc.

Come per tutti i β_2 -agonisti, occorre valutare l'opportunità di sottoporre i pazienti diabetici a controlli aggiuntivi della glicemia.

Occorre cautela quando si effettua il passaggio alla terapia con Abriff, in particolare se vi sono motivi per credere che una precedente terapia steroidea sistemica abbia compromesso la funzionalità surrenalica.

Come per altre terapie inalatorie, dopo l'assunzione può verificarsi broncospasmo paradossale a causa di un aumento immediato del respiro sibilante e della dispnea. Il broncospasmo paradossale risponde a un broncodilatatore a rapida insorgenza d'azione per via inalatoria e deve essere trattato immediatamente, interrompendo subito la terapia con Abriff, visitando il paziente e istituendo, se necessario, una terapia alternativa.

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.

Documento reso disponibile da AIFA il 06/04/2024

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).

I corticosteroidi inalatori, in particolare se assunti a dosi elevate e per periodi protratti, possono provocare effetti sistemici, con probabilità comunque molto inferiori rispetto ai corticosteroidi orali. I possibili effetti sistemici includono sindrome di Cushing, segni Cushingoidi, soppressione surrenalica, ritardo di crescita in bambini e adolescenti, riduzione della densità minerale ossea, cataratta, glaucoma e, in casi più rari, una serie di effetti psicologici e comportamentali inclusi iperattività psicomotoria, disturbi del sonno, ansia, depressione o aggressività (soprattutto nei bambini). Pertanto è importante controllare regolarmente il paziente e ridurre la dose di corticosteroidi per via inalatoria alla dose minima che permette di mantenere un efficace controllo dell'asma.

Il trattamento prolungato con corticosteroidi inalatori a dosi elevate può provocare soppressione surrenalica e crisi surrenalica acuta. Sono particolarmente a rischio i bambini e gli adolescenti al di sotto dei 16 anni trattati con dosi elevate di fluticasone propionato (tipicamente ≥ 1.000 microgrammi/die). Casi molto rari di soppressione surrenalica e crisi surrenalica acuta sono stati descritti anche in pazienti trattati con fluticasone propionato a dosi comprese tra 500 e <1.000 microgrammi. Gli eventi che potrebbero potenzialmente scatenare una crisi surrenalica acuta includono traumi, interventi chirurgici, infezioni o qualsiasi rapida riduzione del dosaggio. I sintomi di presentazione sono tipicamente vaghi e possono comprendere anoressia, dolore addominale, calo ponderale, stanchezza, cefalea, nausea, vomito, ipotensione, riduzione dello stato di coscienza, ipoglicemia e crisi convulsive. In periodi di stress o in caso di intervento chirurgico d'elezione occorre valutare l'opportunità di somministrare un trattamento aggiuntivo con corticosteroidi sistemici.

I benefici di fluticasone propionato per via inalatoria dovrebbero minimizzare la necessità di assumere steroidi orali, ma i pazienti che passano dagli steroidi orali a fluticasone propionato possono essere a rischio di compromissione della riserva surrenalica per lungo tempo. Anche i pazienti che in passato hanno già avuto bisogno di una terapia corticosteroidica di emergenza ad alte dosi possono essere a rischio. Questa possibile compromissione deve sempre essere tenuta presente in situazioni di urgenza ed elettive che possono provocare stress e occorre valutare l'opportunità di un trattamento corticosteroidico appropriato. A seconda dell'entità della compromissione surrenalica può essere necessario un consulto specialistico prima di sottoporre il paziente a procedure elettive. Con una possibile compromissione della funzionalità surrenalica occorre monitorare regolarmente il funzionamento dell'asse ipotalamo-ipofisurrene (HPA).

La somministrazione combinata di fluticasone propionato con potenti inibitori del CYP3A4 comporta un maggior rischio di effetti indesiderati sistemici (vedere paragrafo 4.5).

Occorre richiamare l'attenzione del paziente sul fatto che questo inalatore contenente un prodotto di combinazione a dose fissa è una terapia profilattica e come tale deve essere utilizzato regolarmente, anche in assenza di sintomi, per trarne un beneficio ottimale.

L'uso di un distanziatore può comportare un possibile aumento nei depositi polmonari e un potenziale aumento dell'assorbimento sistemico e di eventi avversi sistemici.

Poiché le frazioni di fluticasone e formoterolo che raggiungono la circolazione sistemica sono eliminate principalmente per via epatica, è possibile attendersi un aumento dell'esposizione nei pazienti con grave insufficienza epatica.

I pazienti devono essere informati che Abriff contiene 2 mg di alcol (etanolo) in ciascuna dose (2 inalazioni). La quantità in ogni dose è equivalente a meno di 1 ml di birra o 1 ml di vino.

La piccola quantità di alcol in questo medicinale non avrà effetti evidenti.

Popolazione pediatrica

Si raccomanda di monitorare regolarmente la statura dei bambini che ricevono un trattamento con corticosteroidi per via inalatoria protratto nel tempo. In caso di rallentamento della crescita, è necessario rivedere la terapia allo scopo di ridurre la dose dei corticosteroidi inalatori, se possibile, alla dose minima che permette di mantenere un efficace controllo dell'asma. Va inoltre valutata l'eventualità di indirizzare il paziente a un pediatra specialista in disturbi respiratori.

I possibili effetti sistemici, come riportato per i singoli principi attivi di Abriff, comprendono la sindrome di Cushing, caratteristiche Cushingoidi, soppressione surrenalica e ritardo della crescita nei bambini e negli adolescenti. I bambini possono anche manifestare ansia, disturbi del sonno e cambiamenti comportamentali, comprese iperattività e irritabilità (vedere paragrafo 4.8)

Sono disponibili dati limitati sull'impiego di Abriff in bambini di età inferiore a 5 anni. Si raccomanda di NON utilizzare Abriff in bambini di età inferiore a 5.

4.5 Interazioni con altri medicinali ed altre forme di interazione

Non sono stati effettuati studi formali di interazione con Abriff.

Abriff contiene sodio cromoglicato a livelli non farmacologicamente rilevanti. I pazienti non devono sospendere eventuali farmaci contenenti cromoglicato.

Fluticasone propionato, uno dei principi attivi di Abriff, è un substrato del CYP3A4.

Si ritiene che il trattamento concomitante con inibitori di CYP3A (ad esempio ritonavir, atazanavir, claritromicina, indinavir, itraconazolo, nelfinavir, saquinavir, ketoconazolo, telitromicina, cobicistat) possa aumentare il rischio di effetti indesiderati sistemici. L'associazione deve essere evitata a meno che il beneficio 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.

Le alterazioni del tracciato ECG e/o l'ipokaliemia che possono derivare dalla somministrazione di diuretici non risparmiatori di potassio (come i diuretici d'ansa o tiazidici) possono essere aggravate in misura acuta dai β -agonisti, in particolare se si supera la dose raccomandata di questi farmaci. Benché la rilevanza clinica di questi effetti sia sconosciuta, si consiglia cautela nella somministrazione concomitante di β -agonisti e diuretici non risparmiatori di potassio. I derivati della xantina e i glucocorticosteroidi possono potenziare il possibile effetto ipokaliemico dei β -agonisti.

Inoltre, L-dopa, L-tiroxina, ossitocina e alcol possono compromettere la tolleranza cardiaca ai β_2 -simpaticomimetici.

Il trattamento concomitante con inibitori delle monoaminossidasi, compresi agenti con proprietà simili come furazolidone e procarbazine, può provocare reazioni ipertensive.

I pazienti sottoposti ad anestesia concomitante con idrocarburi alogenati sono esposti a un alto rischio di aritmie.

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

L'ipokaliemia può aumentare il rischio di aritmie in pazienti trattati con glicosidi digitalici.

Come altri β_2 -agonisti, formoterolo fumarato deve essere somministrato con cautela a pazienti trattati con antidepressivi triciclici o inibitori delle monoaminossidasi, sia durante il periodo di trattamento che nelle due settimane successive alla sua sospensione, o con altri farmaci che prolungano l'intervallo QT_c come antipsicotici (incluse le fenotiazine), chinidina, disopiramide, procainamide e antistaminici. I farmaci di cui è noto l'effetto di prolungamento dell'intervallo QT_c possono aumentare il rischio di aritmie ventricolari (vedere paragrafo 4.4).

Qualora sia necessario somministrare per qualsiasi via farmaci adrenergici aggiuntivi, occorre procedere con cautela in quanto possono potenziare gli effetti farmacologicamente prevedibili di formoterolo a carico del sistema nervoso simpatico.

La somministrazione concomitante di antagonisti dei recettori beta-adrenergici (β -bloccanti) e formoterolo fumarato può avere un effetto di inibizione reciproca sull'azione dei due farmaci. I β -bloccanti possono inoltre provocare un quadro di grave broncospasmo in pazienti asmatici. Pertanto, in questa popolazione non devono essere usati. È importante notare che i β -bloccanti sono contenuti nei colliri per il trattamento del glaucoma. Tuttavia, in determinate circostanze, p.es. come profilassi in seguito a infarto del miocardio, è possibile che non vi siano altre alternative accettabili. In questo caso si potrebbe valutare un trattamento con β -bloccanti cardioselettivi, benché la loro somministrazione richieda cautela.

4.6 Fertilità, gravidanza e allattamento

Gravidanza

I dati relativi all'uso in gravidanza di fluticasone propionato e formoterolo fumarato, somministrati singolarmente o in associazione ma in inalatori separati, sia in combinazione a dose fissa, sono in numero limitato. Gli studi sugli animali hanno mostrato una tossicità riproduttiva (vedere paragrafo 5.3).

La somministrazione di Abriff durante la gravidanza non è raccomandata e deve essere presa in considerazione solo se il beneficio previsto per la madre è superiore ai possibili rischi per il feto. In tal caso, si deve usare la dose minima efficace che permette di mantenere un adeguato controllo dell'asma.

Visto il potenziale di interferenza dei β -agonisti con la contrattilità uterina, l'uso di Abriff per la gestione dell'asma durante il travaglio da parto deve essere limitato alle pazienti per le quali il beneficio risulta superiore ai rischi.

Allattamento

Non è noto se fluticasone propionato o formoterolo fumarato vengano escreti nel latte materno. Il rischio per i lattanti non può essere escluso. Pertanto occorre decidere se interrompere l'allattamento o la somministrazione di Abriff/astenersi dalla terapia con Abriff tenendo in considerazione il beneficio dell'allattamento per il bambino e quello del trattamento per la madre.

Fertilità

Non vi sono dati relativi agli effetti della somministrazione di Abriff sulla fertilità. Negli studi sugli animali non sono emersi effetti sulla fertilità in seguito alla somministrazione individuale dei due principi attivi a dosi clinicamente rilevanti (vedere paragrafo 5.3).

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

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

4.8 Effetti indesiderati

Gli effetti indesiderati associati all'uso di Abriff durante lo sviluppo clinico sono riportati nella tabella seguente, elencati per classe sistemico-organica e classificati in base alle seguenti categorie di frequenza: 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). All'interno di ciascuna classe di frequenza, gli effetti indesiderati sono riportati in ordine decrescente di gravità.

Classe sistemico-organica	Evento avverso	Frequenza
Infezioni e infestazioni	Candidosi orale Infezioni fungine orali Sinusite	Raro
Disturbi del metabolismo e della nutrizione	Iperglicemia	Raro
Disturbi psichiatrici	Disturbi del sonno incluso insonnia	Non comune
	Sogni anomali Agitazione	Raro
	Iperattività psicomotoria, ansia, depressione, aggressione, modificazioni comportamentali	Non nota

	(prevalentemente nei bambini)	
Patologie del sistema nervoso	Cefalea Tremore Capogiri	Non comune
	Disgeusia	Raro
Patologie dell'occhio	Visione offuscata	Non nota
Patologie dell'orecchio e del labirinto	Vertigini	Raro
Patologie cardiache	Palpitazioni Extrasistolia ventricolare	Non comune
	Angina pectoris Tachicardia	Raro
Patologie vascolari	Iperensione	Raro
Patologie respiratorie, toraciche e mediastiniche	Esacerbazione dell'asma Disfonia Irritazione della gola	Non comune
	Dispnea Tosse	Raro
Patologie gastrointestinali	Secchezza delle fauci	Non comune
	Diarrea Dispepsia	Raro
Patologie della cute e del tessuto sottocutaneo	Rash	Non comune
	Prurito	Raro
Patologie del sistema muscoloscheletrico e del tessuto connettivo	Spasmi muscolari	Raro
Patologie sistemiche e condizioni relative alla sede di somministrazione	Edema periferico Astenia	Raro

Come per altre terapie inalatorie, può insorgere broncospasmo paradossico con un aumento immediato del respiro sibilante e della dispnea dopo la somministrazione. Il broncospasmo paradossico, che risponde a un broncodilatatore per via inalatoria a rapida insorgenza d'azione, deve essere trattato immediatamente, la terapia con Abriff deve essere sospesa e il paziente deve essere visitato istituendo, se necessario, una terapia alternativa.

Poiché Abriff contiene sia fluticasone propionato che formoterolo fumarato, si può verificare lo stesso quadro di effetti indesiderati osservato in relazione ai due principi attivi. Gli effetti indesiderati elencati di seguito sono associati a fluticasone propionato e formoterolo fumarato, ma non sono stati riscontrati durante lo sviluppo clinico di Abriff.

Fluticasone propionato: reazioni di ipersensibilità tra cui orticaria, prurito, angioedema (soprattutto facciale e orofaringeo), reazioni anafilattiche. Possono manifestarsi effetti sistemici dei corticosteroidi per via inalatoria, in particolare se somministrati a dosi elevate e per periodi di tempo prolungati, che includono sindrome di Cushing, segni Cushingoidi, soppressione surrenalica, ritardo di crescita in bambini e adolescenti, riduzione della densità minerale ossea, cataratta e glaucoma, contusioni, atrofia cutanea e predisposizione alle infezioni. La capacità di adattamento allo stress può risultare compromessa. Tuttavia, questi effetti sistemici si verificano con probabilità molto inferiori in seguito a terapia con corticosteroidi inalatori rispetto a corticosteroidi orali. Il trattamento protratto nel tempo con dosi elevate di

corticosteroidi inalatori può portare a una soppressione surrenalica clinicamente significativa con crisi surrenalica acuta. Durante periodi di stress (traumi, interventi chirurgici, infezioni) può essere necessaria una copertura aggiuntiva con corticosteroidi sistemici.

Formoterolo fumarato: reazioni di ipersensibilità (tra cui ipotensione, orticaria, edema angioneurotico, prurito, esantema), prolungamento dell'intervallo QTc, ipokaliemia, nausea, mialgia, aumento dei livelli ematici di lattato. Il trattamento con β_2 -agonisti come formoterolo può provocare un aumento dei livelli ematici di insulina, di acidi grassi liberi, di glicerolo e di corpi chetonici.

Reazioni di ipersensibilità sono state osservate in pazienti che utilizzano farmaci con sodio cromoglicato per via inalatoria come principio attivo. Benché il sodio cromoglicato sia un eccipiente di Abriff e sia presente solo in bassa concentrazione, non è noto se le reazioni di ipersensibilità siano dipendenti dalla dose.

Nell'eventualità poco probabile che Abriff provochi una reazione da ipersensibilità, il trattamento deve basarsi sulle raccomandazioni standard per le reazioni da ipersensibilità, con l'uso di antistaminici e altre terapie al bisogno. È possibile che Abriff debba essere sospeso immediatamente instaurando, se necessario, una terapia alternativa per l'asma.

Disfonia e candidosi orale possono essere attenuati con gargarismi o risciacqui della bocca con acqua o lavandosi i denti dopo aver usato il prodotto. La candidosi sintomatica può essere trattata con una terapia antimicotica topica continuando il trattamento con Abriff.

Popolazione pediatrica

I possibili effetti sistemici, come riportato per i singoli principi attivi di Abriff, comprendono la sindrome di Cushing, caratteristiche Cushingoidi, soppressione surrenalica e ritardo della crescita nei bambini e negli adolescenti.

I bambini possono anche manifestare ansia, disturbi del sonno e cambiamenti comportamentali comprese iperattività e irritabilità. Gli studi condotti con Abriff hanno dimostrato un profilo di sicurezza e tollerabilità simile a quello della monoterapia con fluticasone nei bambini di età compresa tra 5 e 12 anni e fluticasone / salmeterolo nei bambini di età compresa tra 4-12. Il trattamento a lungo termine con Abriff per 24 settimane in 208 bambini non ha mostrato alcun segno di ritardo della crescita o soppressione surrenalica. Un altro studio di farmacodinamica condotto su bambini di età compresa tra 5-12 anni ha mostrato un tasso di crescita della parte inferiore della gamba simile, misurato mediante knemometria, dopo il trattamento con Abriff rispetto al trattamento in monoterapia con fluticasone per 2 settimane.

Segnalazione delle reazioni avverse sospette

La segnalazione delle reazioni avverse sospette che si verificano dopo l'autorizzazione del medicinale è importante, in quanto permette un monitoraggio continuo del rapporto beneficio/rischio del medicinale. Agli operatori sanitari è richiesto di segnalare qualsiasi reazione avversa sospetta tramite il sistema nazionale di segnalazione all'indirizzo <https://www.aifa.gov.it/content/segnalazioni-reazioni-avverse>.

4.9 Sovradosaggio

Non sono disponibili dati ottenuti da studi clinici sul sovradosaggio di Abriff. Tuttavia, di seguito vengono riportati i dati sul sovradosaggio dei singoli principi attivi.

Formoterolo fumarato

Un sovradosaggio di formoterolo provocherebbe probabilmente un'esagerazione degli effetti tipici dei β_2 -agonisti. In tal caso potrebbero verificarsi le seguenti reazioni avverse: angina, ipertensione o ipotensione, palpitazioni, tachicardia, aritmia, prolungamento dell'intervallo QT_c, cefalea, tremore, nervosismo, crampi muscolari, secchezza delle fauci, insonnia, spossatezza, senso di malessere, convulsioni, acidosi metabolica, ipokaliemia, iperglicemia, nausea e vomito.

Il trattamento di un sovradosaggio di formoterolo prevede la sospensione del farmaco e l'istituzione di un'adeguata terapia sintomatica e/o di supporto. Può essere preso in considerazione un uso prudente di β -bloccanti cardioselettivi, tenendo presente il rischio di broncospasmo associato a tali farmaci. Non vi sono evidenze sufficienti per stabilire se la dialisi possa avere effetti positivi in caso di sovradosaggio di formoterolo. Si raccomanda di sottoporre il paziente a monitoraggio cardiaco.

Qualora sia necessario sospendere la terapia con Abriff a causa di un sovradosaggio del β -agonista contenuto nel medicinale, si deve prendere in considerazione un'adeguata terapia steroidea sostitutiva. Occorre monitorare i livelli sierici di potassio in quanto può insorgere ipokaliemia e valutare eventualmente una terapia sostitutiva con potassio.

Fluticasone propionato

Un sovradosaggio acuto di fluticasone propionato non costituisce in genere un problema clinico. L'unico effetto dannoso provocato dall'inalazione di una dose elevata di farmaco in un breve periodo di tempo è la soppressione della funzione dell'asse ipotalamo-ipofisi-surrene (HPA) che generalmente si normalizza nell'arco di alcuni giorni, come documentato dalle misurazioni dei livelli di cortisolo plasmatico. Il trattamento con il corticosteroide inalatorio deve proseguire alla dose raccomandata per garantire il controllo dell'asma.

Sono stati riferiti rari casi di crisi surrenalica acuta. Sono particolarmente a rischio i bambini e gli adolescenti al di sotto dei 16 anni trattati con dosi elevate di fluticasone propionato (tipicamente ≥ 1.000 microgrammi/die). I sintomi di presentazione possono essere vaghi (anoressia, dolore addominale, calo ponderale, stanchezza, cefalea, nausea, vomito e ipotensione). I sintomi tipici di una crisi surrenalica comprendono una riduzione dello stato di coscienza, ipoglicemia e/o crisi convulsive.

L'uso cronico di dosi molto elevate può provocare atrofia della corteccia surrenale con soppressione dell'asse HPA. Può essere necessario monitorare la riserva surrenalica. I possibili effetti sistemici includono sindrome di Cushing, segni Cushingoidi, soppressione surrenalica, ritardo di crescita in bambini e adolescenti, riduzione della densità minerale ossea, cataratta e glaucoma (vedere paragrafo 4.4).

Nell'ambito della gestione di un sovradosaggio cronico, in situazioni di stress può essere necessario somministrare corticosteroidi per via orale o sistemica. Tutti i pazienti considerati in sovradosaggio cronico devono essere trattati come se fossero dipendenti dagli steroidi somministrando loro una dose di mantenimento adeguata di un corticosteroide sistemico. Una volta stabilizzati, occorre continuare la terapia con un corticosteroide inalatorio alla dose raccomandata per ottenere il controllo dei sintomi.

5. PROPRIETÀ FARMACOLOGICHE

5.1 Proprietà farmacodinamiche

Categoria farmacoterapeutica: Medicinali per il trattamento dell'ostruzione delle vie respiratorie, adrenergici in combinazione con corticosteroidi o altri medicinali escluso anticolinergici.

Codice ATC: R03AK11

Meccanismo di azione ed effetti farmacodinamici

Abriff contiene sia fluticasone propionato che formoterolo fumarato i cui meccanismi d'azione sono descritti separatamente di seguito. Questi farmaci appartengono a due classi differenti (uno è un corticosteroide sintetico, l'altro un agonista selettivo del recettore β_2 -adrenergico a lunga durata d'azione) e, come per altre combinazioni di corticosteroidi inalatori e agonisti β_2 -adrenergici a lunga durata d'azione, si osservano effetti additivi in termini di riduzione delle esacerbazioni asmatiche.

Fluticasone propionato

Fluticasone propionato è un glucocorticoide sintetico trifluorurato che, per via inalatoria, esercita una potente azione antinfiammatoria sui polmoni. Fluticasone propionato riduce i sintomi e le esacerbazioni dell'asma ed è associato a un numero inferiore di effetti avversi rispetto ai corticosteroidi sistemici.

Formoterolo fumarato

Formoterolo fumarato è un agonista selettivo del recettore β_2 -adrenergico a lunga durata d'azione. Se inalato, svolge localmente nei polmoni un'azione broncodilatatoria. L'effetto broncodilatatorio insorge rapidamente, nell'arco di 1-3 minuti e dura almeno 12 ore dopo una dose singola.

Abriff

In studi clinici della durata di 12 settimane condotti su adulti e adolescenti l'aggiunta di formoterolo a fluticasone propionato ha migliorato i sintomi asmatici e la funzionalità polmonare, riducendo le esacerbazioni. L'effetto terapeutico di Abriff è risultato superiore a quello del solo fluticasone propionato. Non esistono dati comparativi a lungo termine su Abriff vs. fluticasone propionato.

In uno studio clinico di 8 settimane su Abriff l'effetto del medicinale sulla funzionalità polmonare è stato quantomeno pari a quello della combinazione di fluticasone propionato e formoterolo fumarato somministrati in due differenti inalatori. Non sono disponibili dati comparativi a lungo termine su Abriff vs. fluticasone propionato e formoterolo fumarato. Gli studi clinici con durata fino a 12 mesi, condotti su pazienti adulti e adolescenti, non hanno evidenziato segni di attenuazione degli effetti terapeutici di Abriff. Sono emersi trend dose-risposta per Abriff per gli endpoint basati sui sintomi, con benefici incrementali per le dosi elevate rispetto alle basse più probabili nei pazienti con asma più grave.

Popolazione pediatrica

In uno studio in doppio cieco di 12 settimane 512 bambini di età compresa tra 5 e 11 anni sono stati randomizzati al trattamento con Abriff (2 inalazioni di 50/5 microgrammi due volte al giorno), fluticasone/salmeterolo o fluticasone in monoterapia. Abriff (2 inalazioni di 50/5 microgrammi due volte al giorno) è risultato superiore a fluticasone in monoterapia e non inferiore a fluticasone / salmeterolo per quanto riguarda il cambiamento dal basale del FEV1 pre-dose rispetto al FEV1 post-dose su 12 settimane e 4 ore di AUC FEV1 alla settimana 12. Abriff (2 inalazioni di 50/5 microgrammi due volte ogni giorno) non era superiore alla monoterapia con fluticasone rispetto al cambiamento del FEV1 pre-dose durante il trattamento di 12 settimane, ma non è risultato inferiore a fluticasone / salmeterolo su questo endpoint.

In un secondo studio pediatrico di 12 settimane che includeva una fase di estensione di 6 mesi, 210 bambini di età tra i 4 - 12 anni sono stati trattati con una dose di mantenimento di Abriff (2 inalazioni di 50/5 microgrammi due volte al giorno) o con fluticasone / salmeterolo.

Abriff (2 inalazioni di 50/5 microgrammi due volte al giorno) non è risultato inferiore a fluticasone/salmeterolo.

Duecentocinque pazienti successivamente hanno completato la fase di estensione di 6 mesi durante la quale hanno ricevuto Abriff (2 inalazioni di 50/5 microgrammi due volte al giorno). Abriff era sicuro e ben tollerato.

5.2 Proprietà farmacocinetiche

Fluticasone propionato

Assorbimento

L'assorbimento sistemico di fluticasone propionato assunto per via inalatoria avviene principalmente attraverso i polmoni e mostra una correlazione lineare con la dose nell'intervallo di 500-2.000 microgrammi. L'assorbimento è inizialmente rapido, poi prolungato.

Gli studi pubblicati sul dosaggio orale del farmaco approvato vs. non approvato hanno dimostrato che la biodisponibilità assoluta sistemica orale di fluticasone propionato è trascurabile (<1%) per la combinazione di due fattori: un assorbimento incompleto dal tratto gastrointestinale e un esteso metabolismo di primo passaggio.

Distribuzione

Fluticasone propionato assunto per via endovenosa è ampiamente distribuito nell'organismo. La fase iniziale di eliminazione è rapida e coerente con la sua elevata solubilità lipidica e la capacità di legame tissutale. Il volume di distribuzione corrisponde mediamente a 4,2 l/kg. La percentuale di fluticasone propionato legato alle proteine plasmatiche umane è in media del 91%. Fluticasone propionato presenta un legame debole e reversibile con gli eritrociti e non è legato in misura significativa alla transcortina umana.

Biotrasformazione

Fluticasone propionato presenta un'elevata clearance totale (media: 1.093 ml/min), di cui la clearance renale rappresenta meno dello 0,02%. Questo tasso molto elevato indica un'ampia clearance epatica. L'unico metabolita circolante rilevato nell'uomo è il derivato acido 17 β -carbossilico di fluticasone propionato, formato mediante la via della sottofamiglia dell'isoforma 3A4 del citocromo P450 (CYP3A4). Rispetto al composto parentale questo metabolita presenta *in vitro* un'affinità inferiore (ca. 1/2.000) per il recettore glucocorticoidi del citosol polmonare nell'uomo. Altri metaboliti rilevati *in vitro* da colture cellulari di epatoma umano non sono stati riscontrati nell'uomo.

Eliminazione

L'87-100% di una dose orale viene escreto nelle feci, fino al 75% come composto parentale. È inoltre presente un metabolita maggiore non attivo. Fluticasone propionato somministrato per via endovenosa mostra una cinetica con andamento poliesponenziale e ha un'emivita terminale di circa 7,8 ore. Una percentuale inferiore al 5% di una dose radiomarcata è escreta nelle urine sotto forma di metaboliti, il resto viene escreto nelle feci come composto parentale e metaboliti.

Formoterolo fumarato

I dati sulla farmacocinetica plasmatica di formoterolo sono stati raccolti su volontari sani in seguito all'inalazione di dosi superiori all'intervallo raccomandato e su pazienti con BPCO in seguito all'inalazione di dosi terapeutiche.

Assorbimento

In volontari sani che hanno inalato una singola dose da 120 microgrammi, formoterolo fumarato è stato assorbito rapidamente nel plasma e ha raggiunto la concentrazione massima di 91,6 pg/ml entro 5 minuti dall'inalazione. In pazienti con BPCO trattati per 12 settimane con formoterolo fumarato alla dose di 12 o 24 mg due volte al giorno sono state osservate concentrazioni plasmatiche in intervalli compresi tra 4,0 e 8,9 pg/ml e 8,0 e 17,3 pg/ml rispettivamente a 10 minuti e a 2 e 6 ore post-inalazione.

Studi sull'escrezione urinaria cumulativa di formoterolo e/o dei suoi enantiomeri RR e SS hanno evidenziato un aumento lineare dell'assorbimento correlato alla dose in seguito a inalazione di polvere secca (12-96 microgrammi) o erogazione di formulazioni aerosol (12-96 microgrammi).

Dopo 12 settimane di somministrazione di formoterolo in polvere alla dose di 12 o 24 microgrammi due volte al giorno, l'escrezione urinaria di formoterolo immutato è aumentata del 63-73% in pazienti adulti con asma, del 19-38% in pazienti adulti con BPCO e del 18-84% in pazienti pediatriche. Questo dato è indicativo di un accumulo modesto e autolimitante di formoterolo nel plasma in seguito a somministrazione ripetuta.

Distribuzione

Formoterolo ha una capacità di legame con le proteine plasmatiche del 61-64% (del 34% prevalentemente con l'albumina).

Non si osserva saturazione dei siti di legame nell'intervallo di concentrazione raggiunto con le dosi terapeutiche.

Le concentrazioni di formoterolo utilizzate per valutare la capacità di legame con le proteine plasmatiche sono risultate superiori a quelle osservate nel plasma in seguito all'inalazione di una dose singola da 120 microgrammi.

Biotrasformazione

L'eliminazione di formoterolo avviene principalmente attraverso il metabolismo. La glucuronidazione diretta è la principale via di biotrasformazione, un'altra via è la O-demetilazione seguita da un'ulteriore glucuronidazione. Le vie minori di eliminazione includono la solfoconiugazione e la deformilazione seguita da solfoconiugazione. Isoenzimi multipli catalizzano la glucuronidazione (UGT1A1, 1A3, 1A6, 1A7, 1A8, 1A9, 1A10, 2B7 e 2B15) e la O-demetilazione (CYP 2D6, 2C19, 2C9 e 2A6) di formoterolo, pertanto formoterolo presenta un basso potenziale di interazione metabolica con altri farmaci. A concentrazioni terapeuticamente rilevanti il farmaco non ha inibito gli isoenzimi del citocromo P450.

Formoterolo presenta un profilo cinetico simile dopo somministrazione singola e ripetuta, il che indica l'assenza di autoinduzione o di inibizione del metabolismo.

Eliminazione

In pazienti asmatici e pazienti con BPCO trattati per 12 settimane con formoterolo fumarato alla dose di 12 o 24 microgrammi due volte al giorno, rispettivamente il 10% e il 7% circa della dose sono stati recuperati nelle urine come formoterolo immutato. Questa percentuale è risultata pari al 6% circa della dose in pazienti pediatriche asmatiche che hanno ricevuto più dosi da 12 o 24 microgrammi. Gli enantiomeri RR e SS rappresentano rispettivamente il 40% e il 60% del recupero urinario di formoterolo immutato in seguito alla somministrazione di dosi singole (12-120 microgrammi) a volontari sani e di dosi singole e ripetute a pazienti asmatici.

Dopo una singola dose orale di ³H-formoterolo, il 59-62% della dose è stato recuperato nelle urine e il 32-34% nelle feci. La clearance renale di formoterolo è pari a 150 ml/min.

Documento reso disponibile da AIFA il 06/04/2024

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).

In seguito a inalazione, i dati sul profilo cinetico plasmatico e sulla velocità di escrezione urinaria di formoterolo in volontari sani indicano un'eliminazione bifasica, con emivite terminali pari rispettivamente a 13,9 e 12,3 ore per gli enantiomeri RR e SS. Il picco di escrezione viene raggiunto rapidamente, entro 1,5 ore.

Il 6,4-8% circa della dose è stato recuperato nelle urine sotto forma di formoterolo immodificato, con gli enantiomeri RR e SS responsabili rispettivamente del 40% e del 60%.

Abriff (combinazione di fluticasone propionato/formoterolo fumarato)

Una serie di studi ha indagato le caratteristiche farmacocinetiche di fluticasone propionato e formoterolo fumarato valutati individualmente rispetto alla loro associazione in Abriff, somministrati sia separatamente che in combinazione.

Questi studi presentano tuttavia un'elevata variabilità inter- e intrastudio. In generale emerge una tendenza che indica che l'esposizione sistemica a fluticasone e formoterolo in combinazione fissa è inferiore a quella dei due componenti individuali somministrati in combinazione.

Non è stata dimostrata l'equivalenza farmacocinetica tra Abriff e i suoi componenti individuali. Non sono disponibili dati comparativi a lungo termine su Abriff vs. fluticasone propionato e formoterolo fumarato (vedere paragrafo 5.1).

Assorbimento

Abriff – fluticasone propionato

In seguito all'inalazione di una singola dose da 250 microgrammi di fluticasone propionato ottenuta da 2 erogazioni di Abriff 125 microgrammi/5 microgrammi in volontari sani è stato osservato un rapido assorbimento plasmatico, con una concentrazione massima media di 32,8 pg/ml entro 45 minuti dall'inalazione. In pazienti asmatici trattati con dosi singole di fluticasone propionato ottenuto dall'inalazione di Abriff, le concentrazioni plasmatiche massime medie di 15,4 pg/ml e di 27,4 pg/L sono state raggiunte rispettivamente entro 20 minuti e 30 minuti dalla somministrazione di 100 microgrammi/10 microgrammi (2 erogazioni di Abriff 50 microgrammi/5 microgrammi) e di 250 microgrammi/10 microgrammi (2 erogazioni di Abriff 125 microgrammi/5 microgrammi).

In studi che hanno valutato la somministrazione di dosi multiple a volontari sani, con dosi di Abriff pari a 100 microgrammi/10 microgrammi, 250 microgrammi/10 microgrammi e 500 microgrammi/20 microgrammi sono state raggiunte concentrazioni plasmatiche massime medie di fluticasone pari rispettivamente a 21,4, 25,9-34,2 e 178 pg/ml. I dati relativi alle dosi da 100 microgrammi/10 microgrammi e 250 microgrammi/10 microgrammi sono stati generati utilizzando un nebulizzatore privo di distanziatore, quelli relativi alla dose da 500 microgrammi/20 microgrammi sono stati generati utilizzando un nebulizzatore dotato di distanziatore. In volontari sani l'uso di un distanziatore AeroChamber Plus® aumenta la biodisponibilità sistemica media di fluticasone (equivalente all'assorbimento polmonare) del 35% rispetto alla somministrazione di Abriff mediante un dispositivo pMDI privo di distanziatore.

Abriff – formoterolo fumarato

In seguito alla somministrazione di una dose singola di Abriff a volontari sani, una dose da 20 microgrammi di formoterolo fumarato ottenuta con 2 erogazioni di Abriff 250 microgrammi/10 microgrammi ha prodotto una concentrazione plasmatica massima media di 9,92 pg/ml entro 6 minuti dall'inalazione. Con dosi multiple di 20 microgrammi di formoterolo fumarato ottenuti con 2 erogazioni di Abriff 250 microgrammi/10 microgrammi è stata raggiunta una concentrazione plasmatica massima media di 34,4 pg/ml.

In volontari sani l'uso di un distanziatore AeroChamber Plus® diminuisce la biodisponibilità sistemica media di formoterolo del 25% rispetto alla somministrazione di Abriff mediante un dispositivo pMDI privo di distanziatore. Ciò è probabilmente dovuto a una riduzione dell'assorbimento gastrointestinale con l'utilizzo del distanziatore, che compensa il previsto aumento corrispondente nell'assorbimento polmonare.

Distribuzione

Non esistono attualmente dati sulla capacità di legame con le proteine plasmatiche specifici per fluticasone propionato o formoterolo fumarato contenuti in Abriff.

Documento reso disponibile da AIFA il 06/04/2024

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).

Biotrasformazione

Non esistono attualmente dati sul metabolismo di fluticasone propionato o formoterolo fumarato rispetto all'inalazione di Abriff.

Eliminazione

Fluticasone propionato

Fluticasone propionato assunto con l'inalazione di 2 erogazioni di Abriff 250 microgrammi/10 microgrammi ha un'emivita terminale di circa 14,2 ore.

Formoterolo fumarato

Formoterolo fumarato assunto con l'inalazione di 2 erogazioni di Abriff 250 microgrammi/10 microgrammi ha un'emivita terminale di circa 6,5 ore. Una percentuale inferiore al 2% di una singola dose di formoterolo fumarato inalato con Abriff viene escreta nelle urine.

5.3 Dati preclinici di sicurezza

La tossicità osservata negli studi sugli animali con formoterolo fumarato e fluticasone propionato, somministrati separatamente o in combinazione, consiste principalmente in effetti associati a un'attività farmacologica esagerata. Gli effetti sul sistema cardiovascolare sono correlati alla somministrazione di formoterolo e comprendono iperemia, tachicardia, aritmie e danno miocardico. La co-somministrazione dei due principi attivi non ha provocato né un aumento della tossicità né l'insorgenza di reperti inattesi.

Gli studi sulla riproduzione condotti con Abriff su ratti e conigli hanno confermato i noti effetti embrionofetali dei due componenti individuali, tra cui ritardo di crescita fetale, ossificazione incompleta, letalità embrionale, palatoschisi, edema e alterazioni scheletriche. Tali effetti sono stati osservati a esposizioni inferiori a quelle attese usando la dose massima clinica raccomandata. Un'esposizione sistemica molto alta a formoterolo ha provocato un certo calo della fertilità in ratti maschi.

Test standard in vitro e in vivo condotti individualmente sui due componenti non hanno evidenziato genotossicità. Non sono stati condotti studi sulla cancerogenicità della combinazione. Non è emerso un potenziale cancerogeno per fluticasone propionato. In seguito alla somministrazione di formoterolo è stato osservato un lieve aumento nell'incidenza di tumori benigni del tratto riproduttivo nelle femmine di topo e ratto. Tale riscontro è considerato un effetto di classe nei roditori esposti, per periodi protratti, a dosi elevate di β_2 -agonisti e non è indicativo di un rischio potenziale di cancerogenicità nell'uomo.

Studi preclinici su HFA 227 non rilevano rischi particolari per l'uomo sulla base di studi di tossicità a dosi ripetute, genotossicità, cancerogenicità e tossicità della riproduzione.

6. INFORMAZIONI FARMACEUTICHE

6.1 Elenco degli eccipienti

Sodio cromoglicato
Etanolo anidro
Eptafluoropropano HFA 227

6.2 Incompatibilità

Non pertinente.

6.3 Periodo di validità

2 anni

Validità della confezione aperta: 3 mesi dall'apertura della bustina di alluminio.

6.4 Precauzioni particolari per la conservazione

Conservare a temperatura non superiore a 25° C. Non refrigerare o congelare. Se l'inalatore viene esposto a temperature vicino allo zero, occorre avvisare il paziente che deve lasciarlo a temperatura ambiente per 30 minuti e riattivarlo prima dell'uso (vedere paragrafo 4.2).

La bomboletta contiene un liquido pressurizzato. Non esporre a temperature superiori a 50° C. Non forare, rompere o bruciare, anche se apparentemente vuota.

6.5 Natura e contenuto del contenitore

120 erogazioni per inalatore

L'erogatore è di colore bianco con un indicatore della dose integrato di colore grigio e un cappuccio di protezione del bocchaglio di colore grigio chiaro. La sospensione è contenuta in una bomboletta pressurizzata di alluminio sigillata con una valvola dosatrice standard. La bomboletta è inserita in un erogatore predosato dotato di copribocchaglio (entrambi in polipropilene) e un indicatore della dose integrato che segnala il numero di erogazioni (puff) rimanenti. Ogni contenitore eroga 120 dosi. L'inalatore assemblato è avvolto in un foglio laminato di alluminio all'interno di una scatola in cartone.

6.6 Precauzioni particolari per lo smaltimento e la manipolazione

Nessuna istruzione particolare.

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

7. TITOLARE DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

Mundipharma Pharmaceuticals Srl – Via F. Turati 40, 20121 Milano, Italia

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

AIC n.042292019 - 50 microgrammi/5 microgrammi per erogazione, sospensione pressurizzata per inalazione, 120 erogazioni per inalatore

AIC n.042292021 - 125 microgrammi/5 microgrammi per erogazione, sospensione pressurizzata per inalazione, 120 erogazioni per inalatore

AIC n.042292033 -250 microgrammi/10 microgrammi per erogazione, sospensione pressurizzata per inalazione, 120 erogazioni per inalatore

9. DATA DELLA PRIMA AUTORIZZAZIONE/RINNOVO DELL'AUTORIZZAZIONE

13/05/2013

10. DATA DI REVISIONE DEL TESTO