

## RIASSUNTO DELLE CARATTERISTICHE DEL PRODOTTO

### DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE

ROLENium 50 microgrammi/250 microgrammi/dose di polvere per inalazione in contenitore monodose.

ROLENium 50 microgrammi/500 microgrammi/dose di polvere per inalazione in contenitore monodose.

### 2. COMPOSIZIONE QUALITATIVA E QUANTITATIVA

Ogni singola dose di ROLENium contiene:

50 microgrammi di salmeterolo (come salmeterolo xinafoato) e 250 microgrammi di fluticasone propionato.

50 microgrammi di salmeterolo (come salmeterolo xinafoato) e 500 microgrammi di fluticasone propionato.

Eccipiente ad azione nota:

ROLENium 50 microgrammi/250 microgrammi/dose di polvere per inalazione in contenitore monodose contiene 24,677 mg di lattosio monoidrato.

ROLENium 50 microgrammi/500 microgrammi/dose di polvere per inalazione in contenitore monodose contiene 24,427 mg di lattosio monoidrato.

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

### 3. FORMA FARMACEUTICA

Polvere per inalazione in contenitore monodose.

ROLENium contiene due principi attivi confezionati in una striscia di due blister (doppio-blister) che vengono conservati nel dispositivo per inalazione Elpenhaler®.

Il foglio protegge la polvere per inalazione dagli effetti dell'atmosfera.

Ogni dose è monodose in una striscia di doppio blister.

Ogni scatola contiene un dispositivo per inalazione Elpenhaler® con 60 strisce. 60 dosi per confezione.

### 4. INFORMAZIONI CLINICHE

#### 4.1 Indicazioni terapeutiche

##### Asma

ROLENium è indicato nel trattamento regolare dell'asma laddove l'uso di un prodotto di associazione ( $\beta_2$ -agonista a lunga durata d'azione e corticosteroide per via inalatoria) è appropriato:

- In pazienti che non sono adeguatamente controllati con corticosteroidi per via inalatoria e con  $\beta_2$ -agonisti a breve durata di azione usati 'al bisogno'.

oppure

- In pazienti che sono già adeguatamente controllati sia con corticosteroidi per via inalatoria che con  $\beta_2$ -agonisti a lunga durata d'azione.

### Bronco Pneumopatia Cronica Ostruttiva (BPCO)

ROLENIUM è indicato per il trattamento sintomatico di pazienti con BPCO, ( $FEV_1 < 60\%$  del normale previsto, pre-broncodilatatore) ed una anamnesi di riacutizzazioni ripetute, che abbiano sintomi significativi nonostante la terapia regolare con broncodilatatori.

## **4.2 Posologia e modo di somministrazione**

### Posologia

Via di somministrazione: uso inalatorio

I pazienti devono essere informati che ROLENIUM deve essere utilizzato ogni giorno per il miglior beneficio, anche quando sono asintomatici.

I pazienti devono essere controllati regolarmente dal medico, in modo da garantire che il dosaggio assunto di ROLENIUM rimanga ottimale e venga modificato solo su indicazione medica. **La dose deve essere titolata al livello più basso compatibile con un efficace controllo dei sintomi. Quando il controllo dei sintomi viene mantenuto con il dosaggio più basso della combinazione, somministrato due volte al giorno, allora il passo successivo può comprendere, a titolo di prova, la somministrazione del solo corticosteroide per via inalatoria.** In alternativa, i pazienti che richiedono una terapia con un  $\beta_2$ -agonista a lunga durata d'azione possono essere titolati al trattamento con ROLENIUM somministrato una volta al giorno se, a giudizio del medico, esso costituisca una terapia adeguata per mantenere il controllo della malattia. Nel caso di monosomministrazione giornaliera, qualora il paziente abbia precedenti di sintomi notturni, la dose deve essere somministrata alla sera e qualora il paziente abbia precedenti di sintomi prevalentemente diurni, la dose deve essere somministrata al mattino.

Deve essere prescritta la dose ROLENIUM contenente il dosaggio di fluticasone propionato appropriato per la gravità della malattia. Se per un paziente si rende necessaria la somministrazione di dosaggi al di fuori di quelli consigliati, dovranno essere prescritte dosi appropriate di  $\beta_2$  agonista e/o corticosteroide.

Dosi consigliate:

### Asma

Adulti:

Una inalazione di 50 microgrammi di salmeterolo e 250 microgrammi di fluticasone propionato due volte al giorno

oppure

Una inalazione di 50 microgrammi di salmeterolo e 500 microgrammi di fluticasone propionato due volte al giorno.

In adulti con asma persistente moderata (definiti come pazienti con sintomi giornalieri, uso giornaliero del farmaco al bisogno e limitazione del flusso respiratorio da moderato a grave) per i quali è essenziale un raggiungimento più rapido del controllo dell'asma, può essere presa in considerazione una terapia iniziale di mantenimento con ROLENIIUM per un breve periodo di prova. In questi casi, la dose iniziale raccomandata è di una inalazione di 50 microgrammi di salmeterolo e 100 microgrammi di fluticasone propionato due volte al giorno. Una volta che sia stato raggiunto il controllo dell'asma, il trattamento deve essere riverificato valutando l'opportunità di ricondurre la terapia del paziente al trattamento con il solo corticosteroide inalatorio. È importante tenere sotto controllo regolarmente il paziente una volta che si sia proceduto a ridurre la terapia all'impiego del solo corticosteroide inalatorio.

Non è stato dimostrato un evidente beneficio in confronto alla sola terapia con fluticasone propionato somministrato per via inalatoria, impiegato come terapia iniziale di mantenimento, quando uno o due dei criteri di gravità sopra descritti non sono soddisfatti. In generale la terapia con corticosteroidi inalatori resta il trattamento di prima linea per la maggior parte dei pazienti. ROLENIIUM non è indicato per il trattamento iniziale dell'asma lieve. Il dosaggio di salmeterolo/fluticasone propionato 50 microgrammi/100 microgrammi non è appropriato in adulti con asma grave. In pazienti con asma grave si raccomanda di stabilire il dosaggio appropriato di corticosteroide inalatorio prima di impiegare una qualsiasi combinazione fissa.

### **BPCO**

Adulti:

Una inalazione da 50 microgrammi di salmeterolo e 500 microgrammi di fluticasone propionato due volte al giorno.

### **Gruppi speciali di pazienti**

Non è necessario aggiustare la dose in pazienti anziani oppure nei pazienti con insufficienza renale. Non ci sono dati disponibili per l'uso di salmeterolo/fluticasone propionato in pazienti con insufficienza epatica.

### **Bambini e adolescenti**

ROLENIIUM non deve essere usato nei bambini e negli adolescenti.

## **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**

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

I pazienti non devono iniziare la terapia con ROLENIIUM durante un episodio di riacutizzazione dell'asma o se hanno un significato peggioramento o un asma che peggiora in acuto.

Durante il trattamento con ROLENIIUM si possono verificare eventi indesiderati gravi correlati all'asma ed episodi di riacutizzazione. I pazienti debbono essere invitati a proseguire il trattamento ma devono essere informati di sottoporsi a controllo medico se i sintomi dell'asma restano fuori controllo o peggiorano dopo l'inizio della terapia con ROLENIIUM.

L'aumento dell'uso di medicinali per il sollievo dei sintomi (broncodilatatori a breve durata d'azione) o una diminuita risposta ai medicinali per il sollievo dei sintomi sono indici di un peggioramento del controllo dell'asma ed i pazienti devono essere sottoposti a controllo medico.

Il peggioramento improvviso e progressivo del controllo dell'asma è potenzialmente pericoloso per la vita ed 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 prendere in considerazione l'opportunità di ridurre gradualmente la dose di ROLENIIUM.

È importante controllare regolarmente i pazienti dal momento in cui si inizia a ridurre il dosaggio del trattamento. Deve essere impiegata la minima dose efficace di ROLENIIUM (vedere paragrafo 4.2).

Per i pazienti con BPCO, che manifestano un peggioramento dei sintomi, è generalmente indicato un trattamento con corticosteroidi ad uso sistemico, mentre ai pazienti deve essere consigliato di richiedere il parere del medico se i sintomi peggiorano con ROLENIIUM.

Il trattamento con ROLENIIUM non deve essere interrotto bruscamente in pazienti con asma a causa del rischio che si verifichi una riacutizzazione. La terapia deve essere aggiustata, riducendo la dose sotto controllo medico. Anche nel caso dei pazienti con BPCO, l'interruzione della terapia può essere associata ad un peggioramento dei sintomi e deve essere eseguita sotto controllo medico.

Come con tutti i farmaci inalatori contenenti corticosteroidi, ROLENIIUM deve essere somministrato con cautela a pazienti con tubercolosi polmonare attiva o quiescente e infezioni fungine, virali o altre infezioni delle vie aeree. Deve essere adottato prontamente un appropriato trattamento, se del caso.

Raramente a dosi terapeutiche elevate ROLENIIUM può causare aritmie cardiache ad esempio tachicardia sopraventricolare, extrasistoli e fibrillazione atriale, ed una lieve riduzione transitoria del potassio sierico. ROLENIIUM deve essere usato con cautela in pazienti con gravi patologie cardiovascolari o anomalie del ritmo cardiaco e in pazienti con diabete mellito, tireotossicosi, ipokaliemia non corretta o pazienti predisposti ad avere bassi livelli sierici di potassio.

Ci sono state segnalazioni molto rare di aumenti dei livelli della glicemia (vedere paragrafo 4.8) e ciò deve essere tenuto in considerazione quando si prescrive ROLENIIUM a pazienti con anamnesi di diabete mellito.

Come con altre terapie inalatorie si può verificare broncospasmo paradossso con un immediato aumento del respiro affannoso e del respiro corto dopo l'assunzione della dose. Il broncospasmo paradossso insorge a seguito della somministrazione di un broncodilatatore ad azione rapida e deve essere trattato immediatamente. Si deve immediatamente sospendere la terapia con ROLENIIUM, verificare le condizioni del paziente ed istituire, se necessario, una terapia alternativa.

Sono stati riferiti effetti indesiderati farmacologici a seguito del trattamento con  $\beta_2$  agonisti, come ad es. tremore, palpitazioni e cefalea, ma essi tendono a essere transitori e a ridursi con la terapia regolare.

ROLENIUM contiene lattosio. I pazienti con rari problemi ereditari di intolleranza al galattosio, deficit di Lapp lattasi o malassorbimento di glucosio-galattosio non devono assumere questo medicinale.

Con qualsiasi corticosteroide inalatorio si possono verificare effetti sistemici, particolarmente ad alte dosi prescritte per lunghi periodi di tempo. È molto meno probabile che tali effetti si verifichino rispetto a quanto avviene con i corticosteroidi orali. I possibili effetti sistemici includono: sindrome di Cushing, aspetto Cushingoide, soppressione surrenale, diminuzione della densità minerale ossea, cataratta e glaucoma, e più raramente, una gamma di effetti psicologici e comportamentali tra cui reattività psicomotoria, disturbi del sonno, ansia, depressione o aggressività (soprattutto nei bambini). **È importante quindi che il paziente sia sottoposto a controllo regolare e che la dose di corticosteroide inalatorio sia ridotta alla dose più bassa alla quale viene mantenuto un efficace controllo dell'asma.**

Il trattamento prolungato dei pazienti con corticosteroidi inalatori ad alte dosi può dar luogo a soppressione surrenale e crisi surrenale acuta. Sono stati anche descritti casi molto rari di soppressione surrenale e crisi surrenale acuta con dosi di fluticasone propionato fra 500 e meno di 1000 microgrammi. Situazioni che possono scatenare potenzialmente una crisi surrenale acuta includono: traumi, interventi chirurgici, infezioni o qualsiasi riduzione rapida del dosaggio. I sintomi sono tipicamente vaghi e possono includere: anoressia, dolore addominale, perdita di peso, stanchezza, cefalea, nausea, vomito, ipotensione, diminuzione del livello di coscienza, ipoglicemia e convulsioni. Deve essere presa in considerazione la necessità di effettuare una copertura addizionale con corticosteroide sistemico durante periodi di stress o in caso di chirurgia elettiva.

I benefici della terapia inalatoria con fluticasone propionato devono minimizzare la necessità di ricorrere alla terapia corticosteroidea per via orale, tuttavia i pazienti trasferiti dalla terapia steroidea per via orale possono rimanere a rischio di compromessa funzionalità della riserva surrenale per un considerevole periodo di tempo. Pertanto, questi pazienti devono essere trattati con particolare attenzione e la funzionalità surrenalica deve essere monitorata con regolarità. Possono anche essere a rischio i pazienti che hanno richiesto in passato la somministrazione di corticosteroidi ad alte dosi in situazione di emergenza. Tale possibilità di un'alterata funzionalità surrenale residua deve essere sempre tenuta presente nelle situazioni di emergenza ed in quelle considerate in grado di produrre stress; in tali casi deve essere considerata un'appropriata terapia corticosteroidea sistemica. Il grado di alterata funzionalità surrenale può richiedere la valutazione dello specialista prima di adottare procedure specifiche.

Il ritonavir può aumentare notevolmente la concentrazione di fluticasone propionato nel plasma. Pertanto, l'uso concomitante deve essere evitato, a meno che il beneficio potenziale per il paziente superi il rischio del manifestarsi di effetti indesiderati sistemici dei corticosteroidi. Esiste anche un aumento del rischio di effetti indesiderati sistemici quando si somministrano contemporaneamente il fluticasone propionato con altri inibitori potenti del CYP3A (vedere paragrafo 4.5).

#### Polmonite nei pazienti con BPCO

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

di differenze all'interno della classe circa l'entità del rischio di polmonite tra i corticosteroidi inalatori.

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

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

C'è stato un aumento delle segnalazioni di infezioni delle basse vie respiratorie (soprattutto bronchite e polmonite) nello studio TORCH nei pazienti con BPCO che ricevevano salmeterolo/fluticasone propionato 50/500 microgrammi, due volte al giorno in confronto a placebo, sia nell'ambito degli studi SCO40043 e SCO100250 che mettevano a confronto la dose inferiore di salmeterolo/fluticasone 50/250 microgrammi, non approvata per l'indicazione BPCO due volte al giorno, al solo salmeterolo 50 microgrammi due volte al giorno (vedere paragrafi 4.8 e 5.1). In tutti gli studi Una simile incidenza di polmonite nel gruppo di salmeterolo/fluticasone è stata osservata in tutti gli studi. Se un paziente con BPCO grave ha avuto una polmonite il trattamento con salmeterolo/fluticasone propionato deve essere rivalutato.

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

L'uso concomitante di ketoconazolo per via sistemica aumenta in modo significativo l'esposizione sistemica al salmeterolo. Questo può comportare ad un aumento nell'incidenza di effetti sistemici (ad es. prolungamento dell'intervallo QTc e palpitazioni). Il trattamento concomitante con ketoconazolo o con altri forti inibitori del CYP3A4 dovrebbe pertanto essere evitato a meno che i benefici superano il potenziale rischio aumentato di effetti collaterali sistemici del trattamento con salmeterolo (vedere paragrafo 4.5).

#### **4.5 Interazioni con altri medicinali ed altre forme di interazione**

I bloccanti  $\beta$  adrenergici possono indebolire e contrastare l'effetto del salmeterolo. Devono essere evitati i  $\beta$  bloccanti selettivi e non selettivi nei pazienti con asma, a meno che non sussistano ragioni che costringano al loro impiego. La terapia con  $\beta_2$  agonisti può causare ipokalemia potenzialmente grave. Particolare cautela è consigliata nell'asma grave acuto poichè questo effetto può essere potenziato dal trattamento concomitante con derivati della xantina, steroidi e diuretici.

L'uso concomitante di altri farmaci che contengono  $\beta$  adrenergici può dar luogo ad un effetto potenzialmente additivo.

#### **Fluticasone propionato**

In condizioni normali, si ottengono basse concentrazioni plasmatiche di fluticasone propionato a seguito di somministrazione per via inalatoria; ciò a causa dell'esteso metabolismo di primo passaggio e della elevata clearance sistemica mediata dal citocromo P450 3A4 nell'intestino e nel

fegato. Pertanto, sono improbabili interazioni farmacologiche clinicamente significative, mediate dal fluticasone propionato.

In uno studio di interazione con fluticasone propionato somministrato per via intranasale in volontari sani, il ritonavir (un inibitore molto potente del citocromo P450 3A4) alla dose di 100mg due volte al giorno ha aumentato di parecchie centinaia di volte la concentrazione plasmatica di fluticasone propionato, dando luogo a concentrazioni notevolmente ridotte del cortisolo sierico. Non sono disponibili informazioni circa questo tipo di interazione per il fluticasone propionato somministrato per via inalatoria, ma ci si aspetta un notevole aumento dei livelli plasmatici di fluticasone propionato nel plasma. Sono stati segnalati casi di sindrome di Cushing e di soppressione surrenale. La somministrazione concomitante deve essere evitata a meno che i benefici attesi superino l'aumento di rischio del manifestarsi di effetti indesiderati sistemici dei glucocorticoidi.

In un piccolo studio condotto in volontari sani, il ketoconazolo, inibitore leggermente meno potente del CYP3A ha aumentato del 150% l'esposizione del fluticasone propionato dopo una inalazione singola. Ciò ha dato luogo a riduzione del cortisolo plasmatico superiore a quella che si osserva con il fluticasone propionato da solo. Ci si attende che anche il trattamento concomitante con altri potenti inibitori del CYP3A, come l'itraconazolo e inibitori moderati del CYP3A, come l'eritromicina, dia luogo ad un aumento dell'esposizione sistemica al 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**

### **Forti inibitori del CYP3A4**

La co-somministrazione di ketoconazolo (400 mg per via orale una volta al giorno) e salmeterolo (50 microgrammi per via inalatoria due volte al giorno) in 15 soggetti sani per 7 giorni, ha dato luogo ad un significativo incremento della concentrazione di salmeterolo nel plasma (1,4 volte la  $C_{max}$  e 15 volte l'AUC). Questo può comportare un prolungamento di incidenza di altri effetti sistemici del trattamento di salmeterolo (ad es. prolungamento dell'intervallo QTc e palpitazioni) rispetto ai trattamenti di salmeterolo o ketoconazolo da solo (vedere paragrafo 4.4).

Effetti clinicamente significativi non sono stati visti sulla pressione arteriosa, frequenza cardiaca, glicemia e dei livelli di potassio nel sangue. La co-somministrazione con ketoconazolo non ha aumentato l'emivita di eliminazione di salmeterolo o non ha aumentato l'accumulo di salmeterolo con una dose ripetuta.

La somministrazione concomitante di ketoconazolo dovrebbe essere evitata, a meno che i benefici superano il potenziale aumentato rischio di effetti collaterali sistemici del trattamento con salmeterolo. Ci sarà probabilmente un simile rischio di interazione con altri inibitori potenti del CYP3A4 (es. itraconazolo, telitromicina, ritonavir).

### **Moderati inibitori del CYP 3A4**

La co-somministrazione 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 aumento dell'esposizione a salmeterolo (1,4 volte la  $C_{max}$  e 1,2 volte l'AUC). La co-somministrazione di eritromicina non è stata associata a gravi effetti indesiderati.

## **4.6 Fertilità, gravidanza ed allattamento**

### Gravidanza

Una moderata quantità di dati su donne in gravidanza (tra 300 e 1000 esiti della gravidanza) indicano assenza di malformazioni o di tossicità fetale / neonatale di salmeterolo e fluticasone propionato. Gli studi su animali hanno mostrato tossicità riproduttiva dopo somministrazione di agonisti  $\beta$ 2-adrenergici e glucocorticosteroidi (vedere paragrafo 5.3).

La somministrazione di ROLENIMUM alle 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/metaboliti vengano escreti nel latte umano.

Studi hanno dimostrato che il salmeterolo e fluticasone propionato, e i loro metaboliti, vengono escreti nel latte di ratti che allattano.

Non può essere escluso un rischio per i bambini appena nati/neonati che vengono allattati al seno. La somministrazione salmeterolo/fluticasone propionato in donne che stanno allattando al seno deve essere presa in considerazione solo nel caso in cui il beneficio atteso per la madre sia maggiore dei possibili rischi per il bambino.

Il rischio relativo a bambini appena nati/neonati non può essere escluso.

### Fertilità

Non vi sono dati nell'uomo. Tuttavia, studi nell'animale hanno mostrato che non c'è alcun effetto del salmeterolo e del fluticasone propionato sulla fertilità.

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

La combinazione salmeterolo/fluticasone propionato non ha effetti o ha effetti trascurabili sulla capacità di guidare veicoli e sull'uso di macchinari.

## **4.8 Effetti indesiderati**

Poiché ROLENIMUM contiene salmeterolo e fluticasone propionato, ci si può attendere il tipo e la gravità delle reazioni avverse associate a ciascuno dei due componenti. Non si osserva incidenza di effetti indesiderati addizionali a seguito della somministrazione concomitante dei due composti.

Di seguito sono riportati gli eventi avversi che sono stati associati al salmeterolo/fluticasone propionato, elencati per organo, apparato/sistema e per frequenza.



Le frequenze sono definite come: molto comune ( $\geq 1/10$ ), comune ( $\geq 1/100$  e  $< 1/10$ ), non comune ( $\geq 1/1.000$  e  $< 1/100$ ), raro ( $\geq 1/10.000$  e  $< 1/1.000$ ) e non noto (la frequenza non può essere stimata dai dati a disposizione). Le frequenze sono ottenute da studi clinici. L'incidenza nel braccio placebo non è stata presa in considerazione.

<b>Classificazione per sistemi e organi</b>	<b>Effetto indesiderato</b>	<b>Frequenza</b>
Infezioni ed infestazioni	Candidiasi della bocca e della gola Polmonite (nei pazienti con BPCO) Bronchite Candidiasi esofagea	Comune Comune <sup>1, 3, 5</sup> Comune <sup>1, 3</sup> Raro
Disturbi del sistema immunitario	Reazioni di ipersensibilità accompagnate dalle seguenti manifestazioni: Reazioni di ipersensibilità cutanea Angioedema (principalmente del viso e edema dell'orofaringe) 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 surrenale, ritardo della crescita in bambini ed adolescenti, diminuzione della densità minerale ossea	Raro <sup>4</sup>
Disturbi del metabolismo e della nutrizione	Ipokaliemia Iperglicemia	Comune <sup>3</sup> Non comune <sup>4</sup>
Disturbi psichiatrici	Ansia Disturbi del sonno Cambiamenti comportamentali, incluse iperattività psicomotoria e irritabilità (soprattutto nei bambini) Depressione, aggressività (soprattutto nei bambini)	Non comune Non comune Raro Non nota
Patologie del sistema nervoso	Cefalea Tremori	Molto comune <sup>1</sup> Non comune
Patologie dell'occhio	Cataratta Glaucoma	Non comune Raro <sup>4</sup>
Patologie cardiache	Palpitazioni Tachicardia Aritmie cardiache (incluse: tachicardia sopraventricolare ed extrasistoli)  Fibrillazione atriale  Angina pectoris	Non comune Non comune Raro  Non comune  Non comune

Patologie respiratorie, del toraciche e mediastiniche	Rinofaringite Irritazione della gola Raucedine/disfonia Sinusite Broncospasmo paradosso	Molto comune <sup>2,3</sup> Comune Comune Comuni <sup>1,3</sup> Raro <sup>4</sup>
Patologie della cute e del tessuto sottocutaneo	Contusioni	Comune <sup>1,3</sup>
Patologie del sistema muscoloscheletrico e del tessuto connettivo	Crampi muscolari Fratture traumatiche Artralgia Mialgia	Comune Comune <sup>1,3</sup> Comune Comune

<sup>1</sup>Segnalato comunemente con il placebo

<sup>2</sup>Segnalato molto comunemente con il placebo

<sup>3</sup>Segnalati durante 3 anni in uno studio BPCO

<sup>4</sup>Vedere paragrafo 4.4

<sup>5</sup> Vedere paragrafo 5.1

#### Descrizione delle reazioni avverse selezionate

Gli effetti collaterali farmacologici del trattamento con  $\beta_2$ -agonisti, come tremore, palpitazioni e cefalea, sono stati segnalati, ma tendono ad essere transitori ed a ridursi con la regolare terapia.

Come con altre terapie per inalazione può verificarsi broncospasmo paradosso con un immediato aumento di respiro sibilante e dispnea dopo la somministrazione della dose. Il broncospasmo paradosso risponde a un broncodilatatore ad azione rapida e deve essere trattato immediatamente. ROLENIMUM deve essere interrotto immediatamente, il paziente valutato e, se necessario, deve essere istituita una terapia alternativa.

A causa del componente fluticasone propionato, raucedine e candidiasi (mughetto) della bocca e della gola e raramente dell'esofago, possono verificarsi in alcuni pazienti. Sia la raucedine che l'incidenza di candidiasi possono essere ridotte risciacquando la bocca con acqua dopo l'uso del prodotto. La candidiasi sintomatica della bocca e della gola può essere trattata con terapia topica con anti-fungini mentre si sta ancora continuando la terapia con ROLENIMUM.

#### Popolazione pediatrica

I possibili effetti sistemici includono la sindrome di Cushing, aspetto Cushingoide, soppressione surrenalica e ritardo della crescita in bambini ed adolescenti (vedere paragrafo 4.4). Bambini e adolescenti possono anche manifestare ansia, disturbi del sonno e cambiamenti dell'umore, 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 all'indirizzo [www.aifa.gov.it/content/segnalazioni-reazioni-avverse](http://www.aifa.gov.it/content/segnalazioni-reazioni-avverse).

#### **4.9 Sovradosaggio**

Non ci sono dati disponibili provenienti da studi clinici sul sovradosaggio con ROLENIIUM, tuttavia i dati disponibili sul sovradosaggio con entrambi i farmaci sono i seguenti:

I segni ed i sintomi del sovradosaggio di salmeterolo sono capogiri, aumento della pressione sistolica, tremore, cefalea e tachicardia. Se la terapia con ROLENIIUM deve essere interrotta a causa di sovradosaggio della componente  $\beta$  agonista del farmaco, si deve prendere in considerazione la necessità di adottare un'appropriate terapia steroidea sostitutiva. Inoltre si può verificare ipokaliemia e pertanto devono monitorati i livelli di potassio sierico. Deve essere presa in considerazione la somministrazione addizionale di potassio.

**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 alcuni giorni come dimostrato dalle misurazioni del cortisolo plasmatico.

**Sovradosaggio cronico di fluticasone propionato somministrato per via inalatoria:** La riserva surrenale deve essere monitorata e può essere necessario il trattamento con corticosteroidi sistemici. Quando stabilizzata, il trattamento deve essere continuato con un corticosteroide per via inalatoria alla dose raccomandata. Fare riferimento al paragrafo 4.4: rischio di soppressione surrenalica.

In caso di sovradosaggio sia acuto che cronico da fluticasone propionato, la terapia con ROLENIIUM deve essere continuata ad un dosaggio idoneo al controllo dei sintomi.

## 5. PROPRIETÀ FARMACOLOGICHE

### 5.1 Proprietà farmacodinamiche

Adrenergici in associazione con corticosteroidi o altri farmaci, escluso anticolinergici.

Codice ATC: R03AK06

#### Meccanismo di azione ed effetti farmacodinamici

ROLENIIUM contiene salmeterolo e fluticasone propionato che hanno differente meccanismo di azione. I rispettivi meccanismi di azione di ciascun farmaco sono riportati di seguito:

#### Salmeterolo

Il salmeterolo è un agonista selettivo dei  $\beta_2$  adrenocettori a lunga durata di azione (12 ore) dotato di una lunga catena laterale che si lega all'exosito del recettore.

Il salmeterolo produce una broncodilatazione di più lunga durata, di almeno 12 ore, rispetto a quella ottenuta con le dosi raccomandate dei  $\beta_2$  agonisti convenzionali a breve durata di azione.

#### Fluticasone propionato

Il fluticasone propionato, somministrato per via inalatoria alle dosi raccomandate è dotato di attività antiinfiammatoria glucocorticoide a livello del polmone, con conseguente riduzione dei sintomi e delle esacerbazioni dell'asma, senza gli effetti collaterali osservati a seguito della somministrazione sistemica dei corticosteroidi.

#### Efficacia e sicurezza clinica

#### Salmeterolo/Fluticasone propionato: studi clinici sull'asma

Uno studio clinico della durata di 12 mesi (Gaining Optimal Asthma Control, GOAL), condotto in 3.416 pazienti adulti ed adolescenti con asma persistente, ha confrontato la sicurezza e l'efficacia di salmeterolo/fluticasone propionato rispetto ad un corticosteroide inalatorio (fluticasone propionato) impiegato da solo al fine di verificare il raggiungimento degli obiettivi di controllo dell'asma. Il dosaggio veniva innalzato ogni 12 settimane fino al raggiungimento del controllo totale\*\* dell'asma oppure della più alta dose di farmaco consentita dallo studio. Lo studio GOAL ha dimostrato che un maggior numero di pazienti trattati con salmeterolo/fluticasone propionato raggiungeva il controllo dell'asma rispetto ai pazienti trattati con il solo corticosteroide inalatorio e questo controllo veniva raggiunto con una dose inferiore di corticosteroide.

\*Il Buon controllo dell'asma veniva ottenuto più rapidamente con salmeterolo/fluticasone propionato che con il solo corticosteroide inalatorio.

Il tempo di trattamento necessario affinché il 50% dei soggetti raggiungesse la prima settimana di buon controllo era di 16 giorni per salmeterolo/fluticasone propionato confrontato con 37 giorni per il gruppo trattato con corticosteroide inalatorio (ICS). Nel sottogruppo di pazienti asmatici naive agli steroidi il tempo alla settimana di buon controllo individuale era di 16 giorni nel gruppo in trattamento con salmeterolo/fluticasone propionato rispetto a 23 giorni in seguito al trattamento con ICS.

I risultati complessivi dello studio hanno dimostrato:

Percentuale di Pazienti che hanno ottenuto il *Buon Controllo (BC) ed **Controllo Totale (TC) dell'Asthma in un periodo di 12 mesi				
Trattamento precedente allo studio	Salmeterolo/Fluticasone propionato		Fluticasone propionato	
	BC	TC	BC	TC
Assenza di ICS (SABA solo)	78%	50%	70%	40%
Bassa dose di ICS ( $\leq 500$ microgrammi BDP o equivalente/die)	75%	44%	60%	28%
Dose media di ICS (da 500 a 1000 microgrammi BDP o equivalente/die)	62%	29%	47%	16%
<b>Risultati aggregati dei tre livelli di trattamento</b>	71%	41%	59%	28%

\*Buon Controllo dell'asma: periodo uguale o inferiore a 2 giorni con punteggio dei sintomi maggiore di 1 (punteggio dei sintomi pari ad 1 definito come 'sintomi per un breve periodo durante il giorno'), utilizzo di SABA minore o uguale a 2 giorni e minore o uguale a 4 volte / settimana, picco di flusso espiratorio mattutino maggiore o uguale all'80% del predetto, assenza di risvegli notturni, assenza di riacutizzazioni ed assenza di effetti indesiderati che obblighino ad una modifica della terapia.

\*\*Controllo Totale dell'asma: assenza dei sintomi, assenza di uso di SABA, funzione polmonare superiore od uguale all'80% del picco di flusso espiratorio mattutino, assenza di risvegli notturni,

*assenza di riacutizzazioni ed assenza di effetti collaterali che obblighino ad una modifica della terapia*

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

Un studio in doppio cieco, randomizzato, per gruppi paralleli, condotto su 318 pazienti di età pari o superiore ai 18 anni con asma persistente ha valutato la sicurezza e la tollerabilità della somministrazione di due inalazioni due volte al giorno (raddoppio della dose) di salmeterolo / fluticasone propionato per la durata di due settimane. Lo studio ha dimostrato che il raddoppio delle inalazioni per ciascun dosaggio di salmeterolo/fluticasone propionato per un periodo massimo di 14 giorni comporta un piccolo aumento dell'incidenza degli eventi avversi correlati al  $\beta$  agonista (tremore, 1 paziente [1%] vs 0; palpitazioni, 6 [3 %] vs 1 [ $<1$ ]%; crampi muscolari, 6 [3%] vs 1 [ $<1$ ]%); ed una incidenza simile degli eventi avversi correlati al corticosteroide inalatorio (per es. candidiasi orale, 6 [6%] vs 16 [8 %]; raucedine, 2 [2%] vs 4 [2%]) quando confrontato con il dosaggio normale di una inalazione assunta 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 al 14 giorni) con corticosteroide inalatorio, dovrebbe essere preso in considerazione il piccolo aumento di reazioni avverse correlate al  $\beta$  agonista.

#### Salmeterolo/fluticasone propionato: Gli studi clinici nella BPCO

TORCH è stato uno studio di 3 anni per valutare l'effetto del trattamento con salmeterolo / fluticasone bd 50/500 microgrammi propionato, salmeterolo 50 microgrammi bd, fluticasone propionato (FP) 500mcg bd o placebo per tutte le cause di mortalità nei pazienti con BPCO. Pazienti con BPCO con una linea di base (pre-broncodilatatore) FEV1  $<60$ % del normale previsto sono stati randomizzati a terapia in doppio cieco. Durante lo studio, i pazienti sono stati ammessi al solito la terapia della BPCO con l'eccezione di altri corticosteroidi per via inalatoria, broncodilatatori a lunga durata d'azione e corticosteroidi sistemici a lungo termine. Lo stato di sopravvivenza a 3 anni è stata determinata per tutti i pazienti indipendentemente dal ritiro dal farmaco in studio. L'endpoint primario era la riduzione della mortalità per qualsiasi causa a 3 anni per salmeterolo / fluticasone propionato vs placebo.

	<b>Gruppo placebo (N=1524)</b>	<b>Gruppo salmeterolo 50 (N=1521)</b>	<b>Gruppo FP 500 (N=1534)</b>	<b>Gruppo Salmeterol/FP 50/500 (N=1533)</b>
Tutte le cause di mortalità a 3 anni				
Numero di decessi (%)	231 (15,2%)	205 (13,5%)	246 (16,0%)	193 (12,6%)
Hazard Ratio vs Placebo (CIs)	N/A	0,879 (0,73, 1,06)	1,060 (0,89, 1,27)	0,825 (0,68, 1,00)
P valore		0,180	0,525	0,052 <sup>1</sup>
Hazard Ratio Salmeterolo/FP 50/500 vs componenti (CIs)	N/A	0,932 (0,77, 1,13)	0,774 (0,64, 0,93)	N/A

P valore		0,481	0,007	
<i><sup>1</sup>Non significativo P valore, dopo aggiustamento per 2 analisi ad interim sul confronto di efficacia primaria da una analisi dei log-rank stratificato per lo stato di fumatore</i>				

C'è stata una tendenza verso un miglioramento della sopravvivenza nei soggetti trattati con salmeterolo / fluticasone propionato, rispetto al placebo per 3 anni ma questo non ha raggiunto il livello di significatività statistica  $p \leq 0,05$ .

La percentuale di pazienti che sono morti entro 3 anni dovuta a cause della BPCO è stato dello 6,0% per il placebo, 6,1% per il salmeterolo, 6,9% per la FP e 4,7% per il salmeterolo / fluticasone propionato.

Il numero medio di esacerbazioni moderate a gravi per anno è stata significativamente ridotta con salmeterolo / fluticasone propionato rispetto al trattamento con salmeterolo, FP e placebo (tasso medio del salmeterolo / fluticasone propionato gruppo di 0,85 rispetto a 0,97 nel gruppo salmeterolo, 0,93 nel FP gruppo e 1,13 nel gruppo placebo). Questo si traduce in una riduzione del tasso di grado da moderato a riacutizzazioni gravi del 25% (95% CI: 19% al 31%,  $p < 0,001$ ) rispetto al placebo, il 12% rispetto al salmeterolo (95% CI: da 5% a 19%,  $p = 0,002$ ) e del 9% rispetto al PF (95% CI: 1% al 16%,  $p = 0,024$ ). Salmeterolo e FP significativamente ridotto i tassi di aggravamento rispetto al placebo del 15% (CI 95%: 7% al 22%,  $p < 0,001$ ) e il 18% (95% CI: 11% al 24%,  $p < 0,001$ ), rispettivamente.

Qualità della Vita correlata a Salute, come misurato dalla St George's Respiratory Questionnaire (SGRQ) è stato migliorato da tutti i trattamenti attivi rispetto al placebo. Il miglioramento medio su tre anni per salmeterolo / fluticasone propionato rispetto al placebo è stato di -3,1 unità (95% CI: -4,1 a -2,1,  $p < 0,001$ ), rispetto al salmeterolo è stato -2,2 unità ( $p < 0,001$ ) e rispetto a FP è stata di 1,2 unità ( $p = 0,017$ ). Una diminuzione di 4 unità è considerata clinicamente rilevante.

La probabilità stimata a 3 anni di polmonite che hanno riportato come evento avverso è stato del 12,3% per il placebo, il 13,3% per il salmeterolo, il 18,3% per la FP e il 19,6% per il salmeterolo / fluticasone propionato (hazard ratio per salmeterolo / fluticasone propionato vs placebo: 1,64, 95% CI: 1,33-2,01,  $p < 0,001$ ). Non c'è stato un aumento di decessi correlati a polmonite; i decessi durante il trattamento, giudicati come dovuti principalmente a polmonite sono stati 7 per il placebo, 9 per salmeterolo, 13 per la FP e 8 per salmeterolo / fluticasone propionato. Non c'era alcuna differenza significativa nella probabilità di fratture ossee (5,1% placebo, 5,1% salmeterolo, il 5,4% e del 6,3% FP salmeterolo / fluticasone propionato; hazard ratio per salmeterolo / fluticasone propionato vs placebo: 1,22, 95% CI: 0,87-1,72,  $p = 0,248$ ).

Studi clinici controllati con placebo, di 6 e 12 mesi, hanno dimostrato che l'uso regolare del salmeterolo / fluticasone propionato 50/500 microgrammi migliora la funzionalità polmonare, riduce la dispnea e l'uso di farmaci di soccorso.

Gli studi SCO40043 e SCO100250 erano studi randomizzati, in doppio cieco, a gruppi paralleli, replicati che hanno confrontato l'effetto di salmeterolo/fluticasone propionato 50/250 microgrammi due volte al giorno (dose non autorizzata per il trattamento della BPCO nell'Unione Europea) con salmeterolo 50 microgrammi due volte al giorno sul tasso annuo di esacerbazioni moderate / severe in soggetti con BPCO con FEV1 inferiore al 50% del valore previsto e un'anamnesi di riacutizzazioni. Le esacerbazioni moderate / gravi sono state definite come peggioramento dei sintomi che richiede un trattamento con corticosteroidi orali e / o antibiotici o il ricovero in ospedale.

Gli studi clinici avevano un periodo di prova di 4 settimane durante il quale tutti i soggetti hanno ricevuto in aperto salmeterolo / fluticasone propionato 50/250 per standardizzare la farmacoterapia della BPCO e stabilizzare la malattia prima della randomizzazione in cieco al farmaco in studio per 52 settimane. I soggetti sono stati randomizzati 1:1 a salmeterolo / fluticasone propionato 50/250 (ITT totale n = 776) o salmeterolo (ITT totale n = 778). Prima del periodo di prova, i soggetti hanno interrotto l'uso di precedenti farmaci per la BPCO tranne i broncodilatatori a breve durata d'azione. L'uso concomitante di broncodilatatori a lunga durata d'azione per via inalatoria (beta 2-agonisti e anticolinergici), prodotti di combinazione ipratropio / salbutamolo, beta 2-agonisti per via orale, e preparati a base di teofillina non erano consentiti durante il periodo di trattamento. Corticosteroidi ad uso orale e antibiotici sono stati consentiti per il trattamento acuto delle riacutizzazioni della BPCO, secondo specifiche linee guida per l'uso. I soggetti utilizzavano salbutamolo al bisogno nel corso dello studio.

I risultati di entrambi gli studi hanno mostrato che il trattamento con salmeterolo / fluticasone propionato 50/250 ha portato ad un significativo abbassamento del tasso annuale delle riacutizzazioni moderate / gravi della BPCO rispetto a salmeterolo (SCO40043: 1,06 e 1,53 per soggetto per anno, rispettivamente, rapporto tra i due tassi di 0,70, IC 95% : da 0,58 a 0,83, p <0,001; SCO100250: 1,10 e 1,59 per soggetto per anno, rispettivamente, rapporto tra i due tassi di 0,70, IC 95%: da 0,58 a 0,83, p <0,001). I risultati per le misure di efficacia secondaria (tempo alla prima esacerbazione moderata/grave, il tasso annuale di esacerbazioni che richiedono corticosteroidi orali, e FEV1pre-dose al mattino (AM)) hanno significativamente favorito salmeterolo / fluticasone propionato 50/250 microgrammi due volte al giorno rispetto al salmeterolo. I profili di eventi avversi sono risultati simili con l'eccezione di una maggiore incidenza di polmoniti ed effetti indesiderati locali noti (candidiasi e disfonia) nel gruppo salmeterolo / fluticasone propionato 50/250 microgrammi due volte al giorno rispetto al salmeterolo. Eventi correlati alla polmonite sono stati segnalati in 55 soggetti (7%) del gruppo trattato con salmeterolo/ fluticasone propionato 50/250 microgrammi due volte al giorno e in 25 soggetti (3%) nel gruppo trattato con salmeterolo. L'aumentata incidenza di polmonite segnalata con salmeterolo / fluticasone propionato 50/250 microgrammi due volte al giorno sembra essere di entità simile all'incidenza segnalata dopo il trattamento con salmeterolo / fluticasone propionato 50/500 microgrammi due volte al giorno nello studio TORCH.

### Il Salmeterol Multi-center Asthma Research Trial (SMART)

SMART era uno studio condotto negli USA (multicentrico, randomizzato, in doppio cieco, controllato con placebo, per gruppi paralleli della durata di 28 settimane) che ha randomizzato 13.176 pazienti al trattamento con salmeterolo (50 microgrammi due volte al giorno) e 13.179 pazienti con placebo, in aggiunta alla normale terapia asmatica di ciascun paziente. I pazienti venivano arruolati se di età uguale o superiore a 12 anni, affetti da asma e se usavano al momento dell'arruolamento farmaci per il trattamento dell'asma (ma non un beta-agonista a lunga durata d'azione). Al momento dell'ingresso nello studio veniva registrato l'impiego basale di corticosteroidi inalatori, sebbene il loro uso non fosse richiesto nello studio. L'endpoint primario dello studio SMART era il numero combinato di decessi correlati ad eventi respiratori e di eventi respiratori che mettevano a rischio la vita.

#### Risultati principali dello studio SMART: endpoint primario

Gruppi di pazienti	Numero di eventi correlati all'endpoint 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	23/6.127	19/6.138	1,21 (0,66, 2,23)

steroidi inalatori			
Pazienti non in trattamento con steroidi inalatori	27/7.049	17/7041	1,60 (0,87, 2,93)
<b>Pazienti Afro-American</b>	<b>20/2.366</b>	<b>5/2.319</b>	<b>4,10 (1,54, 10,90)</b>

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

Risultati principali dello studio SMART suddivisi per impiego di steroidi inalatori al basale: endpoint secondari

	Numero di eventi correlati agli endpoint secondari/numero di pazienti		Rischio relativo (intervallo di confidenza 95%)
	salmeterolo	placebo	
Casi di decessi correlati a fenomeni di natura respiratoria			
Pazienti in trattamento con steroidi inalatori	10/6.127	5/6.138	2,01 (0,69, 5,86)
Pazienti non in trattamento con steroidi inalatori	14/7.049	6/7.041	2,28 (0,88, 5,94)
Numero combinato di decessi correlati all'asma o di eventi pericolosi per la vita			
Pazienti in trattamento con steroidi inalatori	16/6.127	13/6.138	1,24, (0,60, 2,58)
<b>Pazienti non in trattamento con steroidi inalatori</b>	<b>21/7.049</b>	<b>9/7.041</b>	<b>2,39 (1,10, 5,22)</b>
Casi di decessi correlati all'asma			
Pazienti in trattamento con steroidi inalatori	4/6.127	3/6.138	1,35 (0,30, 6,04)
Pazienti non in trattamento con steroidi inalatori	9/7.049	0/7.041	*

*(\*=non è stato possibile calcolare il rischio a causa dell'assenza di eventi nel gruppo con placebo. Il rischio in carattere grassetto è statisticamente significativo al livello di confidenza del 95%). Gli endpoint secondari riportati nella tabella di cui sopra hanno raggiunto la significatività statistica nell'intera popolazione). Gli endpoint secondari combinati di decessi per tutte le cause o eventi pericolosi per la vita, decessi dovuti a tutte le cause o ospedalizzazioni dovute a tutte le cause non hanno raggiunto la significatività statistica nell'intera popolazione.*

## 5.2 Proprietà farmacocinetiche

Ai fini delle valutazioni 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 in conseguenza della difficoltà tecnica di analizzare il farmaco nel plasma causata dalle basse concentrazioni plasmatiche che si riscontrano alle dosi terapeutiche somministrate per via inalatoria (circa 200 picogrammi/ml o meno).

### Fluticasone propionato

La biodisponibilità assoluta di una singola dose di fluticasone propionato somministrato per via inalatoria in volontari sani varia approssimativamente fra il 5 ed il 11 % della dose nominale in base al tipo del dispositivo impiegato per l'inalazione. Nei pazienti asmatici o con BPCO è stato osservato un livello inferiore di esposizione sistemica al fluticasone propionato somministrato per via inalatoria.

L'assorbimento sistemico si verifica principalmente attraverso i polmoni ed è inizialmente rapido, quindi prolungato. La rimanente porzione della dose inalata può essere ingerita ma contribuisce in modo irrilevante all'esposizione sistemica a causa della bassa solubilità in acqua e del metabolismo pre-sistemico, con una disponibilità orale inferiore all'1 %. Si verifica un incremento lineare nell'esposizione sistemica in rapporto all'aumento della dose inalata.

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

Il legame con le proteine plasmatiche è del 91%.

Il fluticasone propionato viene eliminato molto rapidamente dalla circolazione sistemica, principalmente mediante metabolismo in un composto 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 del fluticasone propionato è trascurabile. Meno del 5% della dose viene eliminata nelle urine, principalmente come metaboliti. La porzione principale della dose viene escreta con le feci sotto forma di metaboliti e di farmaco immodificato.

### **5.3 Dati preclinici di sicurezza**

Negli studi su animali in cui il salmeterolo xinafoato ed il fluticasone propionato sono stati somministrati separatamente, i soli elementi di rilievo per la salute umana erano gli effetti associati ad azioni farmacologiche eccessive.

Negli studi sulla riproduzione animale, i glucocorticoidi hanno mostrato di 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 xinafoato hanno dato luogo a tossicità embriofetale solo ad alti livelli di esposizione. A seguito della co-somministrazione in ratti, a dosi associate all'induzione da parte dei glucocorticoidi di anomalie note, si è osservato l'aumento dell'incidenza di trasposizione dell'arteria ombelicale e di incompleta ossificazione dell'osso occipitale.

## **6. INFORMAZIONI FARMACEUTICHE**

## 6.1 Elenco degli eccipienti

Lattosio monoidrato

## 6.2 Incompatibilità

Non pertinente.

## 6.3 Periodo di validità

2 anni.

## 6.4 Precauzioni particolari per la conservazione

Conservare a temperatura inferiore ai 25 °C.

## 6.5 Natura e contenuto del contenitore

ROLENIIUM contiene due farmaci confezionati in una striscia di doppio-blister (alu-alu). Le strisce sono contenute in un dispositivo per inalazioni (**Elpenhaler**<sup>®</sup>). Il foglio protegge la polvere per inalazione dagli effetti dell'atmosfera. Ogni dose è monodose in una striscia di doppio-blister.

Ogni scatola contiene un dispositivo per inalazione **Elpenhaler**<sup>®</sup> con 30 strisce di doppio blister Alu-Alu.  
30 dosi per confezione.

Ogni scatola contiene un dispositivo per inalazione **Elpenhaler**<sup>®</sup> con 60 strisce di doppio blister Alu-Alu.  
60 dosi per confezione.

Ogni scatola contiene un dispositivo per inalazione **Elpenhaler**<sup>®</sup> con 30 strisce di doppio blister Alu-Alu e un contenitore di metallo di riserva con altre 30 strisce di doppio blister Alu-Alu.  
60 dosi per confezione.

Ogni scatola contiene tre dispositivi per inalazione **Elpenhaler**<sup>®</sup> con 60 strisce di doppio blister Alu-Alu.  
180 dosi per confezione.

E' possibile che non tutte le confezioni siano commercializzate.

## 6.6 Istruzioni per l'impiego e la manipolazione

Al fine di assicurare una corretta somministrazione del farmaco, un medico o un altro operatore sanitario devono mostrare al paziente come usare il dispositivo.

## ISTRUZIONI PER L' USO E LA MANIPOLAZIONE DI Elpenhaler®

Di seguito sono riportate le istruzioni per il paziente per una corretta inalazione dei due farmaci confezionati in una striscia di due blister (blister doppio), conservati nel dispositivo Elpenhaler®.

### DESCRIZIONE

**Elpenhaler®** è un dispositivo per l'inalazione contemporanea di due medicinali che sono in forma di polvere. I due farmaci formano una combinazione medicinale. Ogni farmaco è confezionato separatamente nella ciascun blister.

Il doppio-blister contiene una dose (1) della combinazione dei farmaci.



**Elpenhaler®** è costituito da tre parti:

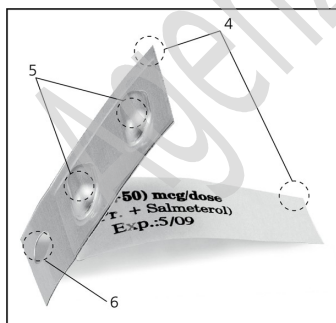
- Il boccaglio e il suo coperchio protettivo (1).
- La superficie (2) su cui è collocato il doppio-blister (superficie di supporto).
- Il contenitore (3) in cui sono conservate le strisce.

Le tre parti sono collegate l'una all'altra e possono essere aperte separatamente.



La superficie di supporto contiene:

- Un punto d'attacco (2A) in cui la striscia deve essere fissata.
- Due cavità (2B) che ospitano i due blister della striscia
- Due guide (2C) che fissano saldamente la striscia nella posizione giusta sulla superficie di supporto.



**La striscia di doppio-blister** contiene:

- Due fogli (4)
- Due blister (5), uno che contiene salmeterolo e l'altro fluticasone propionato
- Un foro (6)

### USO DI Elpenhaler®

#### A. Preparazione del dispositivo



Aprire il contenitore, prendere una striscia e chiudere di nuovo.

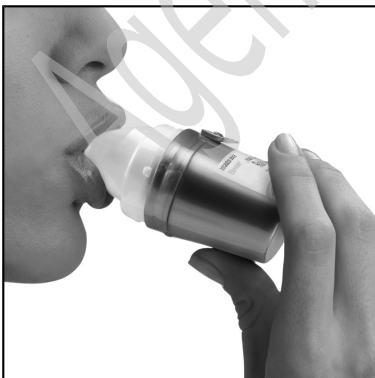


- Rimuovere completamente il coperchio dal boccaglio.
- Sbloccare e premere il boccaglio all'indietro per rivelare la superficie di supporto.
- Tenere la striscia con la sua superficie lucida verso l'alto.
- Mettere la striscia sul punto d'attacco della superficie. Applicando una leggera pressione, assicuratevi che la striscia sia saldamente fissata al punto di attacco.
- Il doppio-blister si inserisce nelle cavità della superficie, e le guide assicureranno che la striscia sia nella posizione giusta.



- 
- Chiudere il boccaglio e tirare via la parte sporgente della striscia. La dose è ora pronta per essere inalata.

## B. Inalazione della dose



Tenere il dispositivo lontano dalla bocca.

- Espirare completamente. Fare attenzione a non espirare sul boccaglio del dispositivo.
- Portare **Elpenhaler**<sup>®</sup> alla bocca e tenere le labbra strette attorno al boccaglio.
- Inspirare lentamente e profondamente dalla bocca (non dal naso) fino a quando i polmoni sono pieni.
- Trattenere il respiro per circa 5 secondi o fino a quando si riesce a farlo senza problemi e allo stesso tempo rimuovere il dispositivo dalla bocca.
- Espirare e continuare a respirare normalmente.



- Aprire il boccaglio. Si noterà che tutta la polvere è stata inalata e che i due blister sono vuoti.
- Rimuovere la striscia vuota e procedere alla fase C.

### **C. Pulizia del dispositivo**

-Dopo ogni uso, pulire il boccaglio e la superficie di supporto con un panno asciutto o con un tessuto di carta asciutto. Non usare acqua per pulire il dispositivo.

-Chiudere il boccaglio e rimettere il coperchio di protezione.

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

ELPEN Pharmaceutical Co.Inc  
95, Marathonos Ave., GR-19009 Pikermi, Attica, Grecia

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

AIC n. 041500012 - "50microgrammi/250microgrammi dose di polvere per inalazione in contenitore monodose" 60 strisce in doppio blister Alu-Alu

AIC n. 041500024 - "50microgrammi/500microgrammi dose di polvere per inalazione in contenitore monodose" 60 strisce in doppio blister Alu-Alu

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

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