

RIASSUNTO DELLE CARATTERISTICHE DEL PRODOTTO

1 DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE

Pulmelia 100 microgrammi/6 microgrammi, polvere per inalazione in contenitore monodose.

2 COMPOSIZIONE QUALITATIVA E QUANTITATIVA

Ogni striscia di blister monodose contiene 100 microgrammi di budesonide e 6 microgrammi di formoterolo fumarato diidrato, corrispondente a una dose inalata di 97 microgrammi di budesonide e 5,5 microgrammi di formoterolo fumarato diidrato.

Eccipiente con effetti noti: Lattosio monoidrato 12,394 mg per striscia di blister monodose.

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

3 FORMA FARMACEUTICA

Polvere per inalazione, in contenitore monodose.
Polvere bianca.

4 INFORMAZIONI CLINICHE

4.1 Indicazioni terapeutiche

Pulmelia è indicato nel regolare trattamento dell'asma quando l'uso di una terapia di associazione (corticosteroide per via inalatoria e β_2 adrenorecettore agonista a lunga durata d'azione) è appropriato in:

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

Nota: Pulmelia 100 microgrammi/6 microgrammi non è indicato per pazienti con asma grave. Pulmelia 100 microgrammi/6 microgrammi deve essere utilizzato solo in soggetti adulti.

4.2 Posologia e modo di somministrazione

Via di somministrazione: Per uso inalatorio

Posologia

Pulmelia non è destinato alla gestione iniziale dell'asma.

La dose dei componenti di Pulmelia è individuale e deve essere adattata alla gravità della malattia. Ciò deve essere tenuto in considerazione non solo quando si inizia un trattamento con prodotti in associazione ma anche quando il dosaggio di mantenimento viene modificato. Se un singolo paziente necessita di un dosaggio diverso da quello

disponibile in associazione, all'inalatore, si devono prescrivere dosi appropriate di β 2-adrenorecettori agonisti e/o di corticosteroidi con inalatori separati.

La dose deve essere regolata al livello più basso al quale viene mantenuto il controllo effettivo dei sintomi. I pazienti devono essere rivalutati regolarmente dal medico in modo che la dose di Pulmelia rimanga ottimale. Quando il controllo a lungo termine dei sintomi viene mantenuto con il dosaggio più basso raccomandato, il passo successivo può prevedere, a titolo di prova, la somministrazione del solo corticosteroide inalatorio.

Per Pulmelia ci sono due modalità di trattamento:

A. Terapia di mantenimento con Pulmelia: Pulmelia è assunto come trattamento di mantenimento regolare con un altro broncodilatatore a rapida azione da utilizzarsi al bisogno.

B. Terapia di mantenimento e al bisogno con Pulmelia: Pulmelia è assunto sia quale trattamento di mantenimento regolare sia al bisogno in risposta ai sintomi.

A. Terapia di mantenimento con Pulmelia

Ai pazienti si deve consigliare di avere sempre a disposizione il loro broncodilatatore a rapida azione per l'uso al bisogno.

Dosi raccomandate:

Adulti (dai 18 anni in su): 1-2 inalazioni due volte al giorno. Alcuni pazienti possono necessitare fino a un massimo di 4 inalazioni 2 volte al giorno.

Nella pratica corrente, quando viene raggiunto il controllo dei sintomi con il regime posologico di due volte al giorno, l'aggiustamento del dosaggio al livello più basso terapeuticamente efficace potrebbe includere la somministrazione di Pulmelia una volta al giorno nel caso in cui, nell'opinione del medico, sia richiesto l'uso di un broncodilatatore a lunga durata d'azione in combinazione con un corticosteroide per via inalatoria in terapia di mantenimento.

Un ricorso crescente ad altri broncodilatatori a rapida azione indica un peggioramento delle condizioni di base e richiede una rivalutazione della terapia per l'asma.

Bambini e adolescenti sotto i 18 anni: La sicurezza e l'efficacia di Pulmelia nei bambini e negli adolescenti non sono state dimostrate. Non esistono dati disponibili al riguardo.

B. Terapia di mantenimento e al bisogno con Pulmelia

I pazienti assumono una dose giornaliera di mantenimento di Pulmelia e inoltre assumono Pulmelia al bisogno in risposta ai sintomi. Ai pazienti si deve consigliare di avere sempre Pulmelia disponibile per l'uso al bisogno.

La terapia di mantenimento e al bisogno con Pulmelia deve essere considerata specialmente per i pazienti con:

- controllo dell'asma inadeguato e in presenza di un uso frequente di farmaco al bisogno;
- riacutizzazioni dell'asma che hanno richiesto, in passato, un intervento medico.

Nei pazienti che assumono frequentemente un alto numero di inalazioni al bisogno di Pulmelia è necessario uno stretto monitoraggio degli eventi avversi correlati alla dose.

Dosaggi raccomandati:

Adulti (dai 18 anni in su): La dose di mantenimento raccomandata è di 2 inalazioni al

giorno, assunte sia come una inalazione al mattino ed alla sera o come 2 inalazioni o al mattino o alla sera. I pazienti possono assumere un'ulteriore inalazione al bisogno in risposta ai sintomi. Se i sintomi persistono dopo alcuni minuti, deve essere assunta un'ulteriore inalazione. Non devono essere assunte più di 6 inalazioni in una singola occasione.

Di norma non è necessaria una dose giornaliera di più di 8 inalazioni; tuttavia possono essere assunte per un periodo limitato dosi giornaliere totali fino a 12 inalazioni. Ai pazienti che assumono più di 8 inalazioni al giorno deve essere fortemente raccomandato di richiedere un parere medico. Essi devono essere rivalutati e la loro terapia di mantenimento deve essere riconsiderata.

Bambini e adolescenti sotto i 18 anni: La sicurezza e l'efficacia di Pulmelia nei bambini e negli adolescenti non sono state dimostrate. Non esistono dati disponibili al riguardo.

Informazioni generali

Speciali gruppi di pazienti:

Non ci sono requisiti particolari riguardo il dosaggio nei pazienti anziani. Non vi sono dati disponibili sull'uso di budesonide e formoterolo nei pazienti con danno epatico o renale. Poiché budesonide e formoterolo sono eliminati principalmente tramite metabolismo epatico, ci si può aspettare un'aumentata esposizione al farmaco nei pazienti affetti da grave cirrosi epatica.

Modo di somministrazione

Istruzioni per l'uso corretto di Elpenhaler®:

Il presente dispositivo, Elpenhaler®, costituisce un inalatore atto all'assunzione di farmaci sotto forma di polvere secca e all'impiego di blister appositi. Ciascuna dose è contenuta nel blister di una speciale striscia monodose. I due farmaci formano un'unica combinazione medicinale. Ogni blister contiene una (1) dose della combinazione medicinale (monodose).

Nota: è importante istruire il paziente a:

- Leggere attentamente le istruzioni d'uso nel foglietto illustrativo per il paziente contenuto in ogni confezione di Pulmelia Elpenhaler®.
- Inspirare in modo lento e profondamente attraverso il boccaglio per far sì che ai polmoni giunga la dose ottimale.
- Non espirare mai nel boccaglio.
- Riposizionare il coperchio di Pulmelia Elpenhaler® dopo l'uso.
- Sciacquarsi la bocca con acqua dopo l'inalazione della dose di mantenimento per ridurre al minimo il rischio di candida orofaringea. Qualora si verificano episodi di candida orofaringea, i pazienti devono sciacquarsi la bocca con acqua dopo ogni inalazione al bisogno.

Il paziente può non avvertire alcun sapore o alcuna sensazione di medicinale durante l'uso di Pulmelia Elpenhaler® a causa della piccola quantità di farmaco che viene somministrata

4.3 Controindicazioni

Ipersensibilità ai principi attivi o ad uno qualsiasi degli eccipienti elencati al paragrafo 6.1 (lattosio che contiene piccole quantità di proteine del latte).

4.4 Avvertenze speciali e precauzioni di impiego

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

Se i pazienti rilevano inefficacia del trattamento o se superano le più alte dosi raccomandate di Pulmelia, si deve richiedere un parere medico (vedere paragrafo 4.2). Peggioramenti improvvisi e progressivi nel controllo dell'asma rappresentano un potenziale pericolo di vita e il paziente deve essere sottoposto a una visita medica d'urgenza. In tale situazione si deve considerare la necessità di aumentare la terapia con corticosteroidi per esempio con un ciclo di corticosteroidi per via orale o di intraprendere un trattamento antibiotico in caso di infezione.

Ai pazienti si deve consigliare di avere a disposizione in ogni momento il proprio inalatore al bisogno, sia Pulmelia (per i pazienti asmatici che assumono Pulmelia quale terapia di mantenimento e al bisogno) o un broncodilatatore a rapida azione separato (per tutti i pazienti che assumono Pulmelia solo come terapia di mantenimento).

Si deve ricordare ai pazienti di assumere la propria dose di mantenimento di Pulmelia come prescritto, anche in assenza di sintomi. L'uso profilattico di budesonide e formoterolo, per esempio prima di un esercizio fisico, non è stato studiato. Le inalazioni al bisogno di Pulmelia devono essere assunte in risposta ai sintomi dell'asma ma non sono da intendersi per uso profilattico regolare per esempio prima di un esercizio fisico. Per tale uso deve essere considerato un altro broncodilatatore a rapida azione.

Una volta che i sintomi dell'asma sono sotto controllo, si può considerare la riduzione graduale della dose di Pulmelia. Il monitoraggio regolare dei pazienti è importante quando il trattamento inizia a prevedere riduzioni di dosaggio. Deve essere utilizzata la dose efficace più bassa di Pulmelia (vedere paragrafo 4.2).

I pazienti non devono iniziare la terapia con Pulmelia durante una riacutizzazione, oppure se presentano significativi peggioramenti o deterioramenti acuti dell'asma.

Durante il trattamento con Pulmelia possono presentarsi eventi avversi seri collegati all'asma e riacutizzazioni. Ai pazienti deve essere richiesto di continuare il trattamento ma anche di chiedere il consiglio del medico qualora i sintomi dell'asma rimangano incontrollati o peggiorino dopo l'inizio della terapia di Pulmelia.

Come con altre terapie inalatorie, si può osservare broncospasmo paradossale, con un incremento immediato del sibilo e dispnea dopo l'assunzione. Se il paziente prova broncospasmo paradossale Pulmelia deve essere sospeso immediatamente; il paziente deve essere valutato e, se necessario, iniziare una terapia alternativa. Il broncospasmo paradossale risponde all'inalazione di broncodilatatori a rapida azione e deve essere trattato immediatamente (vedere paragrafo 4.8).

Effetti sistemici si possono verificare con qualsiasi corticosteroide inalatorio, soprattutto a dosi alte e prescritte per lunghi periodi. La comparsa di questi effetti è molto meno probabile con il trattamento per via inalatoria che con i corticosteroidi per via orale. I possibili effetti sistemici includono sindrome di Cushing, manifestazioni cushingoidi, soppressione surrenalica, ritardo della crescita in bambini ed adolescenti, diminuzione della densità minerale ossea, cataratta e glaucoma, e più raramente una gamma di effetti psicologici o comportamentali che includono iperattività psicomotoria, disturbi del sonno, ansia, depressione o aggressività (in particolare nei bambini) (vedere paragrafo 4.8).

Studi a lungo termine con budesonide per via inalatoria in bambini a dosi medie giornaliere di 400 microgrammi (dose erogata) o in adulti a dosi giornaliere di 800 microgrammi (dose erogata) non hanno mostrato effetti significativi sulla densità minerale ossea. Non sono disponibili informazioni sull'effetto di budesonide e formoterolo a dosi più elevate.

Se sussistono ragioni per supporre una compromissione della funzionalità surrenale causata da una precedente terapia sistemica con steroidi, si deve porre attenzione quando si avvia la terapia con Pulmelia.

I benefici della terapia con budesonide per via inalatoria dovrebbero normalmente ridurre al minimo la necessità di steroidi per via orale, ma nei pazienti che provengono da una terapia con steroidi per via orale può permanere il rischio di compromissione surrenale per un lungo periodo di tempo. Il recupero può richiedere un lungo periodo di tempo dopo l'interruzione della terapia con steroidi orali e quindi i pazienti steroido-dipendenti che passano a budesonide per via inalatoria possono rimanere a rischio di funzionalità surrenalica ridotta per un periodo di tempo considerevole. In tale circostanza la funzionalità dell'asse ipotalamo-ipofisi-surrene dovrebbe essere monitorata con regolarità.

Il trattamento prolungato con alte dosi di corticosteroidi inalatori particolarmente più alte rispetto a quelle raccomandate può anche comportare una soppressione surrenalica clinicamente significativa. Quindi la copertura aggiuntiva con corticosteroidi sistemici deve essere considerata durante periodi di stress come in caso di infezioni gravi o chirurgia d'elezione. La rapida riduzione della dose di steroidi può indurre crisi surrenali acute. I sintomi e i segni che si possono osservare nelle crisi surrenali acute possono essere piuttosto vaghi ma possono includere anoressia, dolori addominali, perdita di peso, stanchezza, cefalea, nausea, vomito, riduzione dei livelli di coscienza, convulsioni, ipotensione, ipoglicemia.

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

Durante il passaggio dalla terapia orale a Pulmelia si può verificare un'attività sistemica degli steroidi generalmente di lieve entità che può risultare nella comparsa di sintomi allergici o artrici come riniti eczema o dolori muscolari ed articolari. In questi casi deve essere iniziato un trattamento specifico. L'effetto sistemico da carenza da glucocorticosteroidi deve essere sospettato in rari casi se dovessero comparire sintomi come stanchezza, cefalea, nausea e vomito. In questi casi un temporaneo aumento nella dose di glucocorticosteroidi è a volte necessaria.

Per ridurre al minimo il rischio di infezione da candida a livello orofaringeo (vedere paragrafo 4.8), si deve istruire il paziente a sciacquare la bocca con acqua dopo l'inalazione della dose di mantenimento. Se si verifica candidosi orofaringea i pazienti devono sciacquare la bocca con acqua anche dopo le inalazioni al bisogno.

Il trattamento concomitante con itraconazolo, ritonavir o con altri potenti inibitori del CYP3A4 deve essere evitato (vedere paragrafo 4.5). Se ciò non fosse possibile, l'intervallo di tempo tra la somministrazione dei farmaci che interagiscono tra loro deve essere il più lungo possibile. Nei pazienti che utilizzano potenti inibitori del CYP3A4, non è raccomandata la terapia di mantenimento e al bisogno con Pulmelia. Si ritiene che il trattamento concomitante con inibitori di CYP3A, compresi i medicinali contenenti cobicistat, possa aumentare il rischio di effetti indesiderati sistemici. L'associazione deve essere evitata a meno che il beneficio non superi il maggior rischio di effetti

indesiderati sistemici dovuti ai corticosteroidi; in questo caso è necessario monitorare i pazienti per verificare l'assenza di effetti indesiderati sistemici dovuti ai corticosteroidi.

Pulmelia deve essere somministrato con cautela nei pazienti con tireotossicosi, feocromocitoma, diabete mellito, ipopotassiemia non trattata, cardiomiopatia ipertrofica ostruttiva, stenosi aortica subvalvolare idiopatica, ipertensione grave, aneurisma o altri gravi disordini cardiovascolari quali ischemia cardiaca, tachiaritmia o insufficienza cardiaca grave.

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

Devono essere rivalutate la necessità e la dose di corticosteroidi inalatori in pazienti con tubercolosi polmonare attiva o quiescente, infezioni micotiche e virali delle vie aeree.

Un'ipopotassiemia potenzialmente grave può essere causata da dosaggi elevati di β_2 adrenocettori agonisti. L'effetto di un trattamento concomitante con β_2 -adrenocettori agonisti e farmaci che possono indurre ipopotassiemia o potenziare un effetto ipopotassiemico, quali ad esempio derivati xantini, steroidi e diuretici, può sommarsi ad un possibile effetto ipopotassiemico dei β_2 -adrenocettori agonisti. Si raccomanda particolare cautela nell'asma instabile che necessita di un uso variabile di broncodilatatori al bisogno, nell'asma acuta grave (poiché il rischio di ipopotassiemia può essere aumentato dall'ipossia) e in altre condizioni in cui la probabilità di insorgenza di ipopotassiemia è aumentata. In tali circostanze si raccomanda di controllare i livelli di potassio sierico.

Come per tutti i β_2 -adrenocettori agonisti, si devono eseguire controlli supplementari del livello di glicemia nei pazienti diabetici.

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

Pulmelia contiene lattosio monoidrato (<1mg/inalazione). Questa quantità non causa normalmente problemi alle persone intolleranti al lattosio. L'eccipiente lattosio contiene piccole quantità di proteine del latte che possono causare reazioni allergiche.

Popolazione pediatrica

Si raccomanda di controllare regolarmente la statura dei bambini in trattamento prolungato con corticosteroidi inalatori. Se la crescita è rallentata si deve rivalutare la terapia in atto per ridurre la dose del corticosteroide inalatorio fino alla dose più bassa alla quale si ha un effettivo controllo dell'asma, se possibile. Si devono valutare con attenzione i benefici della terapia corticosteroidea rispetto ai possibili rischi di soppressione della crescita. Si deve inoltre considerare l'opportunità di una visita specialistica da parte di uno pneumologo pediatra.

Dati limitati emersi in studi a lungo termine suggeriscono che la maggior parte dei bambini e degli adolescenti trattati con budesonide per via inalatoria raggiunge un'adeguata statura da adulto nonostante sia stata osservata una riduzione iniziale

leggera ma transitoria nell'accrescimento (circa 1 cm), generalmente durante il primo anno di trattamento.

4.5 Interazioni con altri medicinali ed altre forme di interazione

Interazioni farmacocinetiche

Potenti inibitori del CYP3A4 (per esempio ketoconazolo, itraconazolo, voriconazolo, posaconazolo, claritromicina, telitromicina, nefazodone e inibitori delle proteasi dell'HIV) possono incrementare in modo marcato i livelli plasmatici di budesonide e l'uso concomitante deve essere evitato. Se ciò non fosse possibile, l'intervallo di tempo tra la somministrazione dell'inibitore e budesonide deve essere il più lungo possibile (vedere Paragrafo 4.4). Nei pazienti che utilizzano potenti inibitori del CYP3A4, non è raccomandata la terapia di mantenimento e al bisogno con Pulmelia.

La somministrazione di 200 mg una volta al giorno di ketoconazolo, un potente inibitore del CYP3A4, ha incrementato in media di sei volte i livelli plasmatici di budesonide co-somministrata per via orale (dose singola 3 mg). Quando ketoconazolo è stato somministrato 12 ore dopo budesonide, la concentrazione è aumentata in media di sole tre volte mostrando che l'allontanamento dei tempi di somministrazione può ridurre l'aumento dei livelli plasmatici. I dati limitati su tale interazione per alte dosi di budesonide per via inalatoria indicano che aumenti marcati dei livelli plasmatici (in media quattro volte) possono verificarsi se itraconazolo, 200 mg una volta al giorno, viene co-somministrato con budesonide per via inalatoria (dose singola di 1000 µg).

Interazioni farmacodinamiche

I beta-bloccanti adrenergici possono indebolire o inibire l'effetto del formoterolo. Pertanto, Pulmelia non deve essere somministrato contemporaneamente ai beta-bloccanti adrenergici (compresi i colliri) a meno che ciò non sia indispensabile.

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

Inoltre, L-dopa, L-tiroxina, ossitocina e alcool possono indebolire la tolleranza cardiaca nei confronti dei β₂-simpaticomimetici.

Il trattamento concomitante con inibitori delle monoaminoossidasi compresi farmaci con proprietà simili quali, furazolidone e procarbazina, può scatenare crisi ipertensive.

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

L'uso concomitante di altri farmaci beta-adrenergici o anticolinergici può avere un potenziale effetto broncodilatatore additivo.

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

L'ipopotassiemia può insorgere a seguito di una terapia con beta₂-agonisti e può essere potenziata dal trattamento concomitante con derivati xantini, corticosteroidi e diuretici (vedere paragrafo 4.4).

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

Popolazione pediatrica

Studi d'interazione sono stati condotti solo negli adulti.

4.6 Fertilità, gravidanza e allattamento

Gravidanza

Non sono disponibili dati clinici sulla somministrazione di Pulmelia o di formoterolo e budesonide somministrati contemporaneamente in gravidanza. I dati di uno studio sullo sviluppo embrio-fetale nel ratto, non hanno mostrato alcuna evidenza di effetto addizionale dovuto all'associazione.

Non sono disponibili dati adeguati sull'uso di formoterolo in donne in gravidanza. In studi di riproduzione animale il formoterolo, a livelli di esposizione sistemica molto elevati, ha causato effetti avversi (vedere paragrafo 5.3).

I dati su circa 2.000 gravidanze di pazienti esposte all'uso di budesonide per via inalatoria indicano che non vi è un aumento di rischio di teratogenicità associato all'uso del farmaco. In studi sugli animali i glucocorticosteroidi hanno indotto malformazioni (vedere paragrafo 5.3). Ciò non sembra rilevante per l'uomo nel caso delle dosi raccomandate.

Studi sugli animali, ad esposizioni inferiori alle dosi teratogeniche, hanno anche identificato che un eccesso di glucocorticoidi in età prenatale è coinvolto nell'aumentato rischio di crescita intrauterina ritardata, disturbi cardiovascolari nell'animale adulto, modifiche permanenti di densità dei recettori glucocorticoidi, del turnover e funzionalità dei neurotrasmettitori.

Durante la gravidanza Pulmelia deve essere somministrato solo se i benefici sono superiori ai potenziali rischi. La budesonide deve essere somministrata alla dose più bassa terapeuticamente efficace necessaria per il mantenimento del controllo adeguato dell'asma.

Allattamento

Budesonide viene escreta nel latte materno. Tuttavia alle dosi terapeutiche non sono attesi effetti sui lattanti. Non è noto se formoterolo passi nel latte materno umano. Nel ratto, piccole quantità di formoterolo sono state riscontrate nel latte materno. La somministrazione di Pulmelia a donne che allattano al seno deve essere presa in considerazione solo se i benefici attesi per la madre sono maggiori di ogni possibile rischio per il bambino.

Fertilità

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

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

Pulmelia ha effetti irrilevanti o non ha alcun effetto sulla capacità di guidare veicoli o di usare macchinari.

4.8 Effetti indesiderati

Poiché Pulmelia contiene sia budesonide che formoterolo, si può verificare lo stesso quadro di effetti indesiderati osservato relativamente a queste sostanze. Non è stato osservato alcun aumento di incidenza di reazioni avverse in seguito alla somministrazione concomitante dei due composti. Le reazioni avverse più comuni correlate al farmaco sono gli effetti indesiderati farmacologicamente prevedibili della terapia con β_2 -adrenorecettori agonisti, come tremori e palpitazioni. Questi effetti tendono a essere di grado lieve e solitamente scompaiono entro pochi giorni dall'inizio del trattamento.

Le reazioni avverse associate a budesonide o formoterolo sono indicate di seguito ed elencate per classe organo-sistema e frequenza. Le frequenze sono definite come: molto comune ($\geq 1/10$), comune ($\geq 1/100$, $< 1/10$), non comune ($\geq 1/1.000$, $< 1/100$), raro ($\geq 1/10.000$, $< 1/1.000$) e molto raro ($< 1/10.000$).

Tabella 1

Classificazione per organi e sistemi	Frequenza	Reazione avversa
Infezioni e infestazioni	Comune	Infezione da candida nel tratto orofaringeo
Disturbi del sistema immunitario	Raro	Reazioni di ipersensibilità immediata e ritardata quali esantema, orticaria, prurito, dermatite, angioedema e reazione anafilattica.
Patologie endocrine	Molto raro	Sindrome di Cushing, soppressione della funzione surrenalica, ritardo nella crescita, riduzione della densità minerale ossea
Disturbi del metabolismo e della nutrizione	Raro	Ipotassiemia
	Molto raro	Iperglicemia
Disturbi psichiatrici	Non comune	Aggressività, iperattività psicomotoria, ansia, disturbi del sonno.
	Molto raro	Depressione, modificazioni comportamentali (prevalentemente nei bambini)
Patologie del sistema nervoso	Comune	Cefalea, tremore
	Non comune	Capogiri
	Molto raro	Disturbi del gusto
Patologie dell'occhio	Non comune	Visione offuscata (vedere anche paragrafo 4.4)
	Molto raro	Cataratta e glaucoma
Patologie cardiache	Comune	Palpitazioni
	Non comune	Tachicardia
	Raro	Aritmie cardiache quali fibrillazioni atriali, tachicardie sopraventricolari, extrasistoli

	Molto raro	Angina pectoris. Prolungamento dell'intervallo QTc
Patologie vascolari	Molto raro	Variazione della pressione arteriosa
Patologie respiratorie, toraciche e mediastiniche	Comune	Lieve irritazione alla gola, tosse, raucedine
	Raro	Broncospasmo
Patologie gastrointestinali	Non comune	Nausea
Patologie della cute e del tessuto sottocutaneo	Non comune	Ecchimosi
Patologie del sistema muscoloscheletrico e del tessuto connettivo	Non comune	Crampi muscolari

L'infezione da candida nel tratto orofaringeo è dovuta al deposito del farmaco. Avvisare il paziente di risciacquare la bocca con acqua dopo ogni dose di mantenimento per minimizzare il rischio. Le infezioni da candida nel tratto orofaringeo di solito rispondono a trattamenti con anti-fungini topici senza la necessità di sospendere i corticosteroidi per via inalatoria. Se si verifica candidosi orofaringea, i pazienti devono sciacquare la bocca con acqua anche dopo le inalazioni al bisogno.

Come con altre terapie inalatorie, il broncospasmo paradossale potrebbe verificarsi molto raramente, interessando meno di 1 persona su 10.000, con la comparsa subito dopo la somministrazione di respiro corto e sibilo. Il broncospasmo paradossale risponde all'inalazione di un broncodilatatore ad azione rapida e deve essere trattato immediatamente. Il paziente deve essere valutato e se necessario iniziare una terapia alternativa (vedere Paragrafo 4.4).

Potrebbero verificarsi effetti sistemici con l'inalazione di corticosteroidi, particolarmente ad alto dosaggio e prescritti per un lungo periodo. Questi effetti si verificano meno frequentemente che con i corticosteroidi orali. I possibili effetti sistemici includono la sindrome di Cushing, manifestazioni cushingoidi, soppressione della funzione surrenalica, ritardo della crescita in bambini ed adolescenti, riduzione della densità minerale ossea, cataratta e glaucoma. Può verificarsi maggiore suscettibilità alle infezioni e compromissione dell'abilità ad adattarsi allo stress. Gli effetti dipendono probabilmente dalle dosi, dal tempo di esposizione, dalla concomitante e precedente esposizione a steroidi e dalla sensibilità individuale.

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

Popolazione pediatrica

Si raccomanda di controllare periodicamente la statura dei bambini in trattamento prolungato con corticosteroidi inalatori (vedere paragrafo 4.4).

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 "<http://www.agenziafarmaco.gov.it/it/responsabili>".

4.9 Sovradosaggio

Un sovradosaggio di formoterolo provocherebbe effetti tipici dei β 2-adrenocettori agonisti: tremore, cefalea, palpitazioni. I sintomi riportati da casi isolati sono tachicardia, iperglicemia, ipopotassiemia, prolungamento dell'intervallo QTc, aritmia, nausea e vomito. Possono essere indicati trattamenti di supporto e sintomatici. Una dose di 90 microgrammi somministrata nel corso di tre ore in pazienti con ostruzioni bronchiali acute non ha destato preoccupazioni circa la sicurezza.

Un sovradosaggio acuto di budesonide, anche a dosi molto elevate, non si ritiene possa causare problemi clinici. Se budesonide viene utilizzata cronicamente in dosi eccessive, si possono verificare gli effetti sistemici dei glucocorticosteroidi, come ipercorticismo e soppressione surrenale.

In caso di sospensione della terapia con Pulmelia a causa di un sovradosaggio del formoterolo, componente dell'associazione, si deve prendere in considerazione una adeguata terapia con un corticosteroide inalatorio.

5 PROPRIETÀ FARMACOLOGICHE

5.1 Proprietà farmacodinamiche

Categoria farmacoterapeutica: Farmaci per le sindromi ostruttive delle vie respiratorie: Adrenergici, Inalatori. Codice ATC: R03AK07

Meccanismo d'azione ed effetti Farmacodinamici

Pulmelia contiene formoterolo e budesonide, che mostrano meccanismi d'azione diversi e presentano effetti additivi in termini di riduzione delle riacutizzazioni dell'asma. Le proprietà specifiche della budesonide e del formoterolo permettono alla combinazione di essere utilizzata sia come terapia di mantenimento e al bisogno sia come trattamento di mantenimento per l'asma.

Budesonide

Budesonide è un glucocorticoide che quando inalato ha un'azione antinfiammatoria dose- dipendente sulle vie respiratorie, con conseguente riduzione dei sintomi e minori riacutizzazioni dell'asma. La budesonide inalata comporta minori effetti avversi gravi rispetto alla somministrazione sistemica dei corticosteroidi. L'esatto meccanismo, responsabile dell'effetto antinfiammatorio dei glucocorticoidi, non è noto.

Formoterolo

Formoterolo è un agonista selettivo β 2-adrenorecettore che quando inalato produce un rapido e prolungato rilassamento del muscolo liscio bronchiale in pazienti con ostruzione reversibile delle vie aeree. L'effetto broncodilatatore è dose dipendente, con un inizio dell'effetto entro 1-3 minuti. La durata dell'effetto è almeno di 12 ore dopo una singola dose.

Efficacia clinica e sicurezza

Efficacia clinica della terapia di mantenimento con budesonide/formoterolo

Gli studi clinici negli adulti hanno dimostrato che, l'aggiunta di formoterolo a budesonide ha migliorato i sintomi dell'asma e la funzionalità polmonare, e ridotto le riacutizzazioni.

In due studi di 12 settimane l'effetto sulla funzionalità polmonare di budesonide/formoterolo era uguale a quello di una associazione libera di budesonide e formoterolo e superiore a quello della sola budesonide. In tutti i gruppi di trattamento è stato usato al bisogno un β 2 -adrenorecettore agonista a breve durata di azione. Non vi è stato segno di attenuazione dell'effetto antiasmatico nel tempo.

Sono stati condotti due studi pediatrici di 12 settimane nei quali 265 bambini di età compresa tra i 6 e gli 11 anni sono stati trattati con una dose di mantenimento di budesonide/formoterolo (2 inalazioni da 80 microgrammi/4,5 microgrammi/inalazione 2 volte/die) e con β 2-adrenorecettore agonista a breve durata d'azione al bisogno. In entrambi gli studi la funzionalità polmonare è migliorata ed il trattamento è stato ben tollerato rispetto alla dose corrispondente di budesonide assunta singolarmente.

Efficacia clinica della terapia di mantenimento e al bisogno con budesonide/formoterolo

Un totale di 12076 pazienti affetti da asma sono stati coinvolti in 5 studi clinici in doppio cieco di efficacia e di sicurezza (4447 sono stati randomizzati alla terapia di mantenimento e al bisogno con budesonide/formoterolo) della durata di 6 o 12 mesi. I pazienti dovevano essere sintomatici nonostante l'uso giornaliero di glucocorticoidi per inalazione.

La terapia di mantenimento e al bisogno con budesonide/formoterolo ha comportato riduzioni clinicamente e statisticamente significative delle riacutizzazioni gravi rispetto a tutti i trattamenti di confronto in tutti e 5 gli studi. Questi includono un confronto con budesonide/formoterolo alla dose di mantenimento più alta con terbutalina al bisogno (nello studio 735) e budesonide/formoterolo alla medesima dose di mantenimento con o formoterolo o terbutalina al bisogno (studio 734) (Tabella 2). Nello studio 735, la funzionalità polmonare, il controllo dei sintomi e l'uso al bisogno erano simili in tutti i gruppi di trattamento. Nello studio 734, i sintomi e l'uso al bisogno erano ridotti e la funzionalità polmonare era migliorata, rispetto ad entrambi i trattamenti di confronto. Nei 5 studi esaminati insieme, i pazienti che hanno assunto la terapia di mantenimento e al bisogno con budesonide/formoterolo non hanno usato, in media, inalazioni al bisogno nel 57% dei giorni di trattamento. Non si è osservata alcuna evidenza di sviluppo di tolleranza nel tempo.

Tabella 2 Riepilogo delle riacutizzazioni gravi negli studi clinici

Numero dello Studio, durata	Gruppi di trattamento	n	Riacutizzazioni gravi ^a	
			Numero di eventi	Eventi/pazienti-anno
Studio 735, 6 mesi	Budesonide/formoterolo 160/4,5 μ g bd + "al bisogno"	1103	125	0,23 ^b
	Budesonide/formoterolo 320/9 μ g bd + terbutalina 0,4 mg "al bisogno"	1099	173	0,32
	Salmeterolo/fluticasone 2x25/125 μ g bd + terbutalina 0,4 mg "al bisogno"	1119	208	0,38
Studio 734, 12 mesi	Budesonide/formoterolo 160/4,5 μ g bd + "al bisogno"	1107	194	0,19 ^b
	Budesonide/formoterolo 160/4,5 μ g bd + formoterolo 4,5 μ g "al bisogno"	1137	296	0,29

Numero dello Studio, durata	Gruppi di trattamento	n	Riacutizzazioni gravi ^a	
			Numero di eventi	Eventi/pazienti-anno
	Budesonide/formoterolo 160/4,5 µg bd + terbutalina 0,4 mg “al bisogno”	1138	377	0,37

^a Ospedalizzazione/trattamento di emergenza o trattamento con steroidi orali

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

Sono state dimostrate efficacia e sicurezza comparabili negli adolescenti e negli adulti, in 6 studi in doppio-cieco, di cui 5 studi soprarmenzionati e uno studio aggiuntivo in cui è stata utilizzata una dose di mantenimento più alta pari a 160/4.5 microgrammi, due inalazioni due volte al giorno. Queste valutazioni sono state basate su un totale di 14.385 pazienti con asma di cui 1.847 erano adolescenti. Il numero di pazienti adolescenti che hanno assunto più di 8 inalazioni in almeno un giorno, come parte della terapia di mantenimento e al bisogno con budesonide/formoterolo, è stato limitato e tale uso non è stato frequente.

In altri 2 studi condotti con pazienti che richiedevano l'intervento del medico per sintomi di asma acuti, budesonide/formoterolo ha indotto una rapida ed efficace riduzione della broncocostrizione in modo simile a salbutamolo e formoterolo.

5.2 Proprietà farmacocinetiche

In studi farmacocinetici con e senza blocco con carbone, Pulmelia Elpenhaler® è stato valutato attraverso un confronto con un prodotto di combinazione per inalazione a dose fissa autorizzato alternativo contenente le stesse sostanze attive, budesonide e formoterolo, dimostrandosi equivalente sia nell'esposizione sistemica (sicurezza) che nella deposizione polmonare (efficacia). I dati ricavati *in vitro* su Pulmelia Elpenhaler® hanno evidenziato una dose inalata media pari a 97 microgrammi/5,5 microgrammi per una dose dichiarata di 100 microgrammi/6 microgrammi. Dopo l'inalazione della combinazione budesonide/formoterolo tramite Elpenhaler® durante studi *in vitro* sulla deposizione, la deposizione nei polmoni della budesonide era compresa tra il 31% e il 45% della dose inalata, mentre la deposizione nei polmoni del formoterolo era compresa tra il 35% e il 50% della dose inalata.

Assorbimento

La combinazione di dose fissa di budesonide e formoterolo, e i monoproducti corrispondenti hanno dimostrato di essere bioequivalenti in relazione alla esposizione sistemica rispettivamente di budesonide e formoterolo. Nonostante ciò, un leggero aumento della soppressione di cortisolo è stato osservato dopo la somministrazione della combinazione a dose fissa rispetto ai monoproducti. La differenza è considerata priva di impatto sulla sicurezza clinica.

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

I parametri farmacocinetici per le rispettive sostanze erano confrontabili dopo la somministrazione di budesonide e formoterolo in quanto monoproducti o combinazione a dose fissa. Per budesonide, l'AUC era lievemente più elevata, il tasso di assorbimento più rapido e la concentrazione di picco nel plasma più alta dopo la somministrazione della associazione fissa. Per formoterolo, la concentrazione di picco nel plasma era simile dopo la somministrazione della associazione fissa.

Studi clinici su Pulmelia Elpenhaler® hanno dimostrato che la budesonide inalata viene assorbita rapidamente e la concentrazione plasmatica massima è raggiunta entro 30 minuti dall'inalazione, e che il formoterolo inalato è anch'esso assorbito rapidamente e la concentrazione plasmatica massima viene raggiunta entro 10 minuti dall'inalazione.

Secondo la letteratura, la biodisponibilità sistemica della budesonide inalata è pari a circa il 49% della dose rilasciata, mentre la biodisponibilità sistemica del formoterolo inalato è pari a circa il 61% della dose rilasciata.

Distribuzione e biotrasformazione

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

Eliminazione

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

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

La farmacocinetica di formoterolo nei bambini non è stata studiata. La farmacocinetica di budesonide e formoterolo in pazienti con insufficienza renale non è nota. L'esposizione di budesonide e formoterolo può risultare aumentata in pazienti con malattia epatica.

Linearità/Non linearità

L'esposizione sistemica a budesonide e formoterolo è correlata in modo lineare alle dosi somministrate.

5.3 Dati preclinici di sicurezza

La tossicità osservata negli studi nell'animale con budesonide e formoterolo, somministrati in associazione o separatamente, è data da effetti associati ad attività farmacologica esagerata.

In studi di riproduzione animale, i corticosteroidi come budesonide hanno dimostrato di indurre malformazioni (palatoschisi, malformazioni scheletriche). Tuttavia, tali risultati sperimentali nell'animale non paiono di rilevanza nell'uomo se ci si attiene alle dosi raccomandate. Gli studi di riproduzione animale con formoterolo hanno dimostrato una

certa riduzione della fertilità nei ratti maschi dopo elevata esposizione sistemica e perdite degli impianti embrionali, così come sono state osservate, ad una esposizione sistemica molto più elevata rispetto a quella raggiunta durante l'uso clinico, aumentata mortalità postnatale e riduzione del peso alla nascita. Comunque, questi risultati sperimentali nell'animale non paiono rilevanti nell'uomo.

6 INFORMAZIONI FARMACEUTICHE

6.1 Elenco degli eccipienti

Lattosio monoidrato (che contiene proteine del latte)

6.2 Incompatibilità

Non pertinente.

6.3 Periodo di validità

2 anni

6.4 Precauzioni particolari per la conservazione

Conservare a temperatura inferiore a 25 °C.

6.5 Natura e contenuto del contenitore

Dispositivo per inalazione in plastica bicolore Elpenhaler® contenente 60 strisce di blister monodose alu-alu e un contenitore in plastica di ricambio contenente 60 strisce di blister monodose alu-alu, confezionati in una scatola di cartone insieme al foglietto illustrativo per il paziente. Confezione x 120 dosi: 1 dispositivo x 60 dosi + 1 contenitore x 60 dosi

oppure

Due dispositivi per inalazione in plastica bicolore Elpenhaler® contenenti ciascuno 60 strisce di blister monodose alu-alu, confezionati in una scatola di cartone insieme al foglietto illustrativo per il paziente.

Confezione x 120 dosi: 2 dispositivi x 60 dosi

oppure

Sei dispositivi per inalazione in plastica bicolore Elpenhaler® contenenti ciascuno 60 strisce di blister monodose alu-alu, confezionati in una scatola di cartone insieme al foglietto illustrativo per il paziente.

Confezione x 360 dosi: 6 dispositivi x 60 dosi

È possibile che non tutte le confezioni siano commercializzate.

6.6 Precauzioni particolari per lo smaltimento e la manipolazione

Nessuna istruzione particolare.

7 TITOLARE DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

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

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

043403017 - "100/6 MICROGRAMMI POLVERE PER INALAZIONE IN CONTENITORE MONODOSE" 1 INALATORE CON 60 STRIP AL/AL + 1 CONTENITORE CON 60 STRIP AL/AL (120 DOSI)

043403029 - "100/6 MICROGRAMMI POLVERE PER INALAZIONE IN CONTENITORE MONODOSE" 2X1 INALATORE CON 60 STRIP AL/AL (120 DOSI)

043403094 - "100/6 MICROGRAMMI POLVERE PER INALAZIONE IN CONTENITORE MONODOSE" 6X1 INALATORE CON 60 STRIP AL/AL (360 DOSI)

9 DATA DELLA PRIMA AUTORIZZAZIONE/ RINNOVO DELL'AUTORIZZAZIONE

06/06/2016

10 DATA DI REVISIONE DEL TESTO

RIASSUNTO DELLE CARATTERISTICHE DEL PRODOTTO

1 DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE

Pulmelia 200 microgrammi/6 microgrammi, polvere per inalazione in contenitore monodose.

2 COMPOSIZIONE QUALITATIVA E QUANTITATIVA

Ogni striscia di blister monodose contiene 200 microgrammi di budesonide e 6 microgrammi di formoterolo fumarato diidrato, corrispondente a una dose inalata di 194 microgrammi di budesonide e 5,5 microgrammi di formoterolo fumarato diidrato.

Eccipiente con effetti noti: Lattosio monoidrato 12,294 mg per striscia di blister monodose.

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

3 FORMA FARMACEUTICA

Polvere per inalazione, in contenitore monodose.
Polvere bianca.

4 INFORMAZIONI CLINICHE

4.1 Indicazioni terapeutiche

Asma

Pulmelia è indicato negli adulti per il regolare trattamento dell'asma quando l'uso di una terapia di associazione (corticosteroide per via inalatoria e β_2 adrenorecettore agonista a lunga durata d'azione) è appropriato in:

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

Broncopneumopatia cronica ostruttiva (BPCO)

Pulmelia è indicato negli adulti, di età uguale o superiore ai 18 anni, per il trattamento sintomatico di pazienti con BPCO con volume espiratorio forzato in 1 secondo (FEV1) <70% del valore normale previsto (post broncodilatatore) e storia di esacerbazione, nonostante la terapia regolare con broncodilatatore (vedere anche paragrafo 4.4).

Nota: Pulmelia 200 microgrammi/6 microgrammi deve essere utilizzato solo in soggetti adulti.

4.2 Posologia e modo di somministrazione

Via di somministrazione: Per uso inalatorio

Posologia

Asma

Pulmelia non è destinato alla gestione iniziale dell'asma.

La dose dei componenti di Pulmelia è individuale e deve essere adattata alla gravità della malattia. Ciò deve essere tenuto in considerazione non solo quando si inizia un trattamento con prodotti in associazione ma anche quando il dosaggio di mantenimento viene modificato. Se un singolo paziente necessita di un dosaggio diverso da quello disponibile in associazione, all'inalatore, si devono prescrivere dosi appropriate di β_2 -adrenorecettori agonisti e/o di corticosteroidi con inalatori separati.

La dose deve essere regolata al livello più basso al quale viene mantenuto il controllo effettivo dei sintomi. I pazienti devono essere rivalutati regolarmente dal medico in modo che la dose di Pulmelia rimanga ottimale. Quando il controllo a lungo termine dei sintomi viene mantenuto con il dosaggio più basso raccomandato, il passo successivo può prevedere, a titolo di prova, la somministrazione del solo corticosteroide inalatorio.

Per Pulmelia ci sono due modalità di trattamento:

A. Terapia di mantenimento con Pulmelia: Pulmelia è assunto come trattamento di mantenimento regolare con un altro broncodilatatore a rapida azione da utilizzarsi al bisogno.

B. Terapia di mantenimento e al bisogno con Pulmelia: Pulmelia è assunto sia quale trattamento di mantenimento regolare sia al bisogno in risposta ai sintomi.

A. Terapia di mantenimento con Pulmelia

Ai pazienti si deve consigliare di avere sempre a disposizione il loro broncodilatatore a rapida azione per l'uso al bisogno.

Dosi raccomandate:

Adulti (dai 18 anni in su): 1-2 inalazioni due volte al giorno. Alcuni pazienti possono necessitare fino a un massimo di 4 inalazioni 2 volte al giorno.

Nella pratica corrente, quando viene raggiunto il controllo dei sintomi con il regime posologico di due volte al giorno, l'aggiustamento del dosaggio al livello più basso terapeuticamente efficace potrebbe includere la somministrazione di Pulmelia una volta al giorno nel caso in cui, nell'opinione del medico, sia richiesto l'uso di un broncodilatatore a lunga durata d'azione in combinazione con un corticosteroide per via inalatoria in terapia di mantenimento.

Un ricorso crescente ad altri broncodilatatori a rapida azione indica un peggioramento delle condizioni di base e richiede una rivalutazione della terapia per l'asma.

Bambini e adolescenti sotto i 18 anni: La sicurezza e l'efficacia di Pulmelia nei bambini e negli adolescenti non sono state dimostrate. Non esistono dati disponibili al riguardo.

B. Terapia di mantenimento e al bisogno con Pulmelia

I pazienti assumono una dose giornaliera di mantenimento di Pulmelia e inoltre assumono Pulmelia al bisogno in risposta ai sintomi. Ai pazienti si deve consigliare di avere sempre Pulmelia disponibile per l'uso al bisogno.

La terapia di mantenimento e al bisogno con Pulmelia deve essere considerata specialmente per i pazienti con:

- controllo dell'asma inadeguato e in presenza di un uso frequente di farmaco al bisogno;
- riacutizzazioni dell'asma che hanno richiesto, in passato, un intervento medico.

Nei pazienti che assumono frequentemente un alto numero di inalazioni al bisogno di Pulmelia è necessario uno stretto monitoraggio degli eventi avversi correlati alla dose.

Dosaggi raccomandati:

Adulti (dai 18 anni in su): La dose di mantenimento raccomandata è di 2 inalazioni al giorno, assunte sia come una inalazione al mattino ed alla sera o come 2 inalazioni o al mattino o alla sera. Per alcuni pazienti può risultare adeguata una dose di mantenimento di due inalazioni due volte al giorno. I pazienti possono assumere un'ulteriore inalazione al bisogno in risposta ai sintomi. Se i sintomi persistono dopo alcuni minuti, deve essere assunta un'ulteriore inalazione. Non devono essere assunte più di 6 inalazioni in una singola occasione.

Di norma non è necessaria una dose giornaliera di più di 8 inalazioni; tuttavia possono essere assunte per un periodo limitato dosi giornaliere totali fino a 12 inalazioni. Ai pazienti che assumono più di 8 inalazioni al giorno deve essere fortemente raccomandato di richiedere un parere medico. Essi devono essere rivalutati e la loro terapia di mantenimento deve essere riconsiderata.

Bambini e adolescenti sotto i 18 anni: La sicurezza e l'efficacia di Pulmelia nei bambini e negli adolescenti non sono state dimostrate. Non esistono dati disponibili al riguardo.

BPCO

Dosi raccomandate:

Adulti: 2 inalazioni due volte al giorno.

Informazioni generali

Speciali gruppi di pazienti:

Non ci sono requisiti particolari riguardo il dosaggio nei pazienti anziani. Non vi sono dati disponibili sull'uso di budesonide e formoterolo nei pazienti con danno epatico o renale. Poiché budesonide e formoterolo sono eliminati principalmente tramite metabolismo epatico, ci si può aspettare un'aumentata esposizione al farmaco nei pazienti affetti da grave cirrosi epatica.

Modo di somministrazione

Istruzioni per l'uso corretto di Elpenhaler®:

Il presente dispositivo, Elpenhaler®, costituisce un inalatore atto all'assunzione di farmaci sotto forma di polvere secca e all'impiego di blister apposti. Ciascuna dose è contenuta nel blister di una speciale striscia monodose. I due farmaci formano un'unica combinazione medicinale. Ogni blister contiene una (1) dose della combinazione medicinale (monodose).

Nota: è importante istruire il paziente a:

- Leggere attentamente le istruzioni d'uso nel foglietto illustrativo per il paziente contenuto in ogni confezione di Pulmelia Elpenhaler®.
- Inspirare in modo lento e profondamente attraverso il boccaglio per far sì che ai polmoni giunga la dose ottimale.
- Non espirare mai nel boccaglio.
- Riposizionare il coperchio di Pulmelia Elpenhaler® dopo l'uso.
- Sciacquarsi la bocca con acqua dopo l'inalazione della dose di mantenimento per ridurre al minimo il rischio di candida orofaringea. Qualora si verificano episodi

di candida orofaringea, i pazienti devono sciacquarsi la bocca con acqua dopo ogni inalazione al bisogno.

Il paziente può non avvertire alcun sapore o alcuna sensazione di medicinale durante l'uso di Pulmelia Elpenhaler® a causa della piccola quantità di farmaco che viene somministrata

4.3 Controindicazioni

Ipersensibilità ai principi attivi o ad uno qualsiasi degli eccipienti elencati al paragrafo 6.1 (lattosio che contiene piccole quantità di proteine del latte).

4.4 Avvertenze speciali e precauzioni di impiego

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

Se i pazienti rilevano inefficacia del trattamento o se superano le più alte dosi raccomandate di Pulmelia, si deve richiedere un parere medico (vedere paragrafo 4.2). Peggioramenti improvvisi e progressivi nel controllo dell'asma o del BPCO rappresentano un potenziale pericolo di vita e il paziente deve essere sottoposto a una visita medica d'urgenza. In tale situazione si deve considerare la necessità di aumentare la terapia con corticosteroidi per esempio con un ciclo di corticosteroidi per via orale o di intraprendere un trattamento antibiotico in caso di infezione.

Ai pazienti si deve consigliare di avere a disposizione in ogni momento il proprio inalatore al bisogno, sia Pulmelia (per pazienti affetti da asma che utilizzano Pulmelia come terapia di mantenimento e al bisogno) o un broncodilatatore a rapida azione separato (per tutti i pazienti che assumono Pulmelia solo come terapia di mantenimento).

Si deve ricordare ai pazienti di assumere la propria dose di mantenimento di Pulmelia come prescritto, anche in assenza di sintomi. L'uso profilattico di budesonide e formoterolo, per esempio prima di un esercizio fisico, non è stato studiato. Le inalazioni al bisogno di Pulmelia devono essere assunte in risposta ai sintomi dell'asma ma non sono da intendersi per uso profilattico regolare per esempio prima di un esercizio fisico. Per tale uso deve essere considerato un altro broncodilatatore a rapida azione.

Una volta che i sintomi dell'asma sono sotto controllo, si può considerare la riduzione graduale della dose di Pulmelia. Il monitoraggio regolare dei pazienti è importante quando il trattamento inizia a prevedere riduzioni di dosaggio. Deve essere utilizzata la dose efficace più bassa di Pulmelia (vedere paragrafo 4.2).

I pazienti non devono iniziare la terapia con Pulmelia durante una riacutizzazione, oppure se presentano significativi peggioramenti o deterioramenti acuti dell'asma.

Durante il trattamento con Pulmelia possono presentarsi eventi avversi seri collegati all'asma e riacutizzazioni. Ai pazienti deve essere richiesto di continuare il trattamento ma anche di chiedere il consiglio del medico qualora i sintomi dell'asma rimangano incontrollati o peggiorino dopo l'inizio della terapia di Pulmelia.

Non ci sono dati disponibili di studi clinici condotti su budesonide/formoterolo nei pazienti con BPCO con un valore di FEV1 pre-broncodilatatore >50% del normale

previsto e con un valore di FEV1 post-broncodilatatore <70% del normale previsto (vedere paragrafo 5.1).

Come con altre terapie inalatorie, si può osservare broncospasmo paradossale, con un incremento immediato del sibilo e dispnea dopo l'assunzione. Se il paziente prova broncospasmo paradossale Pulmelia deve essere sospeso immediatamente; il paziente deve essere valutato e, se necessario, iniziare una terapia alternativa. Il broncospasmo paradossale risponde all'inalazione di broncodilatatori a rapida azione e deve essere trattato immediatamente (vedere paragrafo 4.8).

Effetti sistemici si possono verificare con qualsiasi corticosteroide inalatorio, soprattutto a dosi alte e prescritte per lunghi periodi. La comparsa di questi effetti è molto meno probabile con il trattamento per via inalatoria che con i corticosteroidi per via orale. I possibili effetti sistemici includono sindrome di Cushing, manifestazioni cushingoidi, soppressione surrenalica, ritardo della crescita in bambini ed adolescenti, diminuzione della densità minerale ossea, cataratta e glaucoma, e più raramente una gamma di effetti psicologici o comportamentali che includono iperattività psicomotoria, disturbi del sonno, ansia, depressione o aggressività (in particolare nei bambini) (vedere paragrafo 4.8).

Devono essere considerati gli effetti potenziali sulla densità ossea, in particolare nei pazienti trattati con alte dosi per periodi prolungati che hanno dei fattori di rischio coesistenti per l'osteoporosi. Studi a lungo termine con budesonide per via inalatoria in bambini a dosi medie giornaliere di 400 microgrammi (dose erogata) o in adulti a dosi giornaliere di 800 microgrammi (dose erogata) non hanno mostrato effetti significativi sulla densità minerale ossea. Non sono disponibili informazioni sull'effetto di budesonide e formoterolo a dosi più elevate.

Se sussistono ragioni per supporre una compromissione della funzionalità surrenale causata da una precedente terapia sistemica con steroidi, si deve porre attenzione quando si avvia la terapia con Pulmelia.

I benefici della terapia con budesonide per via inalatoria dovrebbero normalmente ridurre al minimo la necessità di steroidi per via orale, ma nei pazienti che provengono da una terapia con steroidi per via orale può permanere il rischio di compromissione surrenale per un lungo periodo di tempo. Il recupero può richiedere un lungo periodo di tempo dopo l'interruzione della terapia con steroidi orali e quindi i pazienti steroide-dipendenti che passano a budesonide per via inalatoria possono rimanere a rischio di funzionalità surrenalica ridotta per un periodo di tempo considerevole. In tale circostanza la funzionalità dell'asse ipotalamo-ipofisi-surrene dovrebbe essere monitorata con regolarità.

Il trattamento prolungato con alte dosi di corticosteroidi inalatori particolarmente più alte rispetto a quelle raccomandate può anche comportare una soppressione surrenalica clinicamente significativa. Quindi la copertura aggiuntiva con corticosteroidi sistemici deve essere considerata durante periodi di stress come in caso di infezioni gravi o chirurgia d'elezione. La rapida riduzione della dose di steroidi può indurre crisi surrenali acute. I sintomi e i segni che si possono osservare nelle crisi surrenali acute possono essere piuttosto vaghi ma possono includere anoressia, dolori addominali, perdita di peso, stanchezza, cefalea, nausea, vomito, riduzione dei livelli di coscienza, convulsioni, ipotensione, ipoglicemia.

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

Durante il passaggio dalla terapia orale a Pulmelia si può verificare un'attività sistemica degli steroidi generalmente di lieve entità che può risultare nella comparsa di sintomi allergici o artrici come riniti eczema o dolori muscolari ed articolari. In questi casi deve essere iniziato un trattamento specifico. L'effetto sistemico da carenza da glucocorticosteroidi deve essere sospettato in rari casi se dovessero comparire sintomi come stanchezza, cefalea, nausea e vomito. In questi casi un temporaneo aumento nella dose di glucocorticosteroidi è a volte necessaria.

Per ridurre al minimo il rischio di infezione da candida a livello orofaringeo (vedere paragrafo 4.8), si deve istruire il paziente a sciacquare la bocca con acqua dopo l'inalazione della dose di mantenimento. Se si verifica candidosi orofaringea i pazienti devono sciacquare la bocca con acqua anche dopo le inalazioni al bisogno.

Il trattamento concomitante con itraconazolo, ritonavir o con altri potenti inibitori del CYP3A4 deve essere evitato (vedere paragrafo 4.5). Se ciò non fosse possibile, l'intervallo di tempo tra la somministrazione dei farmaci che interagiscono tra loro deve essere il più lungo possibile. Nei pazienti che utilizzano potenti inibitori del CYP3A4, non è raccomandata la terapia di mantenimento e al bisogno con Pulmelia. Si ritiene che il trattamento concomitante con inibitori di CYP3A, compresi i medicinali contenenti cobicistat, possa aumentare il rischio di effetti indesiderati sistemici. L'associazione deve essere evitata a meno che il beneficio non superi il maggior rischio di effetti indesiderati sistemici dovuti ai corticosteroidi; in questo caso è necessario monitorare i pazienti per verificare l'assenza di effetti indesiderati sistemici dovuti ai corticosteroidi.

Pulmelia deve essere somministrato con cautela nei pazienti con tireotossicosi, feocromocitoma, diabete mellito, ipopotassiemia non trattata, cardiomiopatia ipertrofica ostruttiva, stenosi aortica subvalvolare idiopatica, ipertensione grave, aneurisma o altri gravi disordini cardiovascolari quali ischemia cardiaca, tachiaritmia o insufficienza cardiaca grave.

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

Devono essere rivalutate la necessità e la dose di corticosteroidi inalatori in pazienti con tubercolosi polmonare attiva o quiescente, infezioni micotiche e virali delle vie aeree.

Un'ipopotassiemia potenzialmente grave può essere causata da dosaggi elevati di β_2 adrenocettori agonisti. L'effetto di un trattamento concomitante con β_2 -adrenorecettori agonisti e farmaci che possono indurre ipopotassiemia o potenziare un effetto ipopotassiemico, quali ad esempio derivati xantini, steroidi e diuretici, può sommarsi ad un possibile effetto ipopotassiemico dei β_2 -adrenorecettori agonisti. Si raccomanda particolare cautela nell'asma instabile che necessita di un uso variabile di broncodilatatori al bisogno, nell'asma acuta grave (poiché il rischio di ipopotassiemia può essere aumentato dall'ipossia) e in altre condizioni in cui la probabilità di insorgenza di ipopotassiemia è aumentata. In tali circostanze si raccomanda di controllare i livelli di potassio sierico.

Come per tutti i β_2 -adrenorecettori agonisti, si devono eseguire controlli supplementari del livello di glicemia nei pazienti diabetici.

Disturbi visivi possono essere riportati con l'uso di corticosteroidi sistemici e topici. Qualora un paziente manifesti sintomi come visione offuscata o altri disturbi visivi, è necessario considerare il rinvio a un oculista per la valutazione delle possibili cause, che potrebbero includere cataratta, glaucoma o patologie rare come la corioretinopatia

sierosa centrale (CSCR), che sono state segnalate dopo l'uso di corticosteroidi sistemici e topici.

Pulmelia contiene lattosio monoidrato (<1mg/inalazione). Questa quantità non causa normalmente problemi alle persone intolleranti al lattosio. L'eccipiente lattosio contiene piccole quantità di proteine del latte che possono causare reazioni allergiche.

Popolazione pediatrica

Si raccomanda di controllare regolarmente la statura dei bambini in trattamento prolungato con corticosteroidi inalatori. Se la crescita è rallentata si deve rivalutare la terapia in atto per ridurre la dose del corticosteroide inalatorio fino alla dose più bassa alla quale si ha un effettivo controllo dell'asma, se possibile. Si devono valutare con attenzione i benefici della terapia corticosteroidea rispetto ai possibili rischi di soppressione della crescita. Si deve inoltre considerare l'opportunità di una visita specialistica da parte di uno pneumologo pediatra.

Dati limitati emersi in studi a lungo termine suggeriscono che la maggior parte dei bambini e degli adolescenti trattati con budesonide per via inalatoria raggiunge un'adeguata statura da adulto nonostante sia stata osservata una riduzione iniziale leggera ma transitoria nell'accrescimento (circa 1 cm), generalmente durante il primo anno di trattamento.

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 poiché le manifestazioni cliniche di questo tipo di infezioni si sovrappongono ai sintomi delle riacutizzazioni di BPCO.

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

4.5 Interazioni con altri medicinali ed altre forme di interazione

Interazioni farmacocinetiche

Potenti inibitori del CYP3A4 (per esempio ketoconazolo, itraconazolo, voriconazolo, posaconazolo, claritromicina, telitromicina, nefazodone e inibitori delle proteasi dell'HIV) possono incrementare in modo marcato i livelli plasmatici di budesonide e l'uso concomitante deve essere evitato. Se ciò non fosse possibile, l'intervallo di tempo tra la somministrazione dell'inibitore e budesonide deve essere il più lungo possibile (vedere Paragrafo 4.4). Nei pazienti che utilizzano potenti inibitori del CYP3A4, non è raccomandata la terapia di mantenimento e al bisogno con Pulmelia.

La somministrazione di 200 mg una volta al giorno di ketoconazolo, un potente inibitore del CYP3A4, ha incrementato in media di sei volte i livelli plasmatici di budesonide co-somministrata per via orale (dose singola 3 mg). Quando ketoconazolo è stato somministrato 12 ore dopo budesonide, la concentrazione è aumentata in media di sole tre volte mostrando che l'allontanamento dei tempi di somministrazione può ridurre l'aumento dei livelli plasmatici. I dati limitati su tale interazione per alte dosi di

budesonide per via inalatoria indicano che aumenti marcati dei livelli plasmatici (in media quattro volte) possono verificarsi se itraconazolo, 200 mg una volta al giorno, viene co-somministrato con budesonide per via inalatoria (dose singola di 1000 µg).

Interazioni farmacodinamiche

I beta-bloccanti adrenergici possono indebolire o inibire l'effetto del formoterolo. Pertanto, Pulmelia non deve essere somministrato contemporaneamente ai beta-bloccanti adrenergici (compresi i colliri) a meno che ciò non sia indispensabile.

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

Inoltre, L-dopa, L-tiroxina, ossitocina e alcool possono indebolire la tolleranza cardiaca nei confronti dei β2-simpaticomimetici.

Il trattamento concomitante con inibitori delle monoaminoossidasi compresi farmaci con proprietà simili quali, furazolidone e procarbazina, può scatenare crisi ipertensive.

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

L'uso concomitante di altri farmaci beta-adrenergici o anticolinergici può avere un potenziale effetto broncodilatatore additivo.

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

L'ipopotassiemia può insorgere a seguito di una terapia con beta2-agonisti e può essere potenziata dal trattamento concomitante con derivati xantинici, corticosteroidi e diuretici (vedere paragrafo 4.4).

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

Popolazione pediatrica

Studi d'interazione sono stati condotti solo negli adulti.

4.6 Fertilità, gravidanza e allattamento

Gravidanza

Non sono disponibili dati clinici sulla somministrazione di Pulmelia o di formoterolo e budesonide somministrati contemporaneamente in gravidanza. I dati di uno studio sullo sviluppo embrio-fetale nel ratto, non hanno mostrato alcuna evidenza di effetto addizionale dovuto all'associazione.

Non sono disponibili dati adeguati sull'uso di formoterolo in donne in gravidanza. In studi di riproduzione animale il formoterolo, a livelli di esposizione sistemica molto elevati, ha causato effetti avversi (vedere paragrafo 5.3).

I dati su circa 2.000 gravidanze di pazienti esposte all'uso di budesonide per via inalatoria indicano che non vi è un aumento di rischio di teratogenicità associato all'uso

del farmaco. In studi sugli animali i glucocorticosteroidi hanno indotto malformazioni (vedere paragrafo 5.3). Ciò non sembra rilevante per l'uomo nel caso delle dosi raccomandate.

Studi sugli animali, ad esposizioni inferiori alle dosi teratogeniche, hanno anche identificato che un eccesso di glucocorticoidi in età prenatale è coinvolto nell'aumentato rischio di crescita intrauterina ritardata, disturbi cardiovascolari nell'animale adulto, modifiche permanenti di densità dei recettori glucocorticoidi, del turnover e funzionalità dei neurotrasmettitori.

Durante la gravidanza Pulmelia deve essere somministrato solo se i benefici sono superiori ai potenziali rischi. La budesonide deve essere somministrata alla dose più bassa terapeuticamente efficace necessaria per il mantenimento del controllo adeguato dell'asma.

Allattamento

Budesonide viene escreta nel latte materno. Tuttavia alle dosi terapeutiche non sono attesi effetti sui lattanti. Non è noto se formoterolo passi nel latte materno umano. Nel ratto, piccole quantità di formoterolo sono state riscontrate nel latte materno. La somministrazione di Pulmelia a donne che allattano al seno deve essere presa in considerazione solo se i benefici attesi per la madre sono maggiori di ogni possibile rischio per il bambino.

Fertilità

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

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

Pulmelia ha effetti irrilevanti o non ha alcun effetto sulla capacità di guidare veicoli o di usare macchinari.

4.8 Effetti indesiderati

Poiché Pulmelia contiene sia budesonide che formoterolo, si può verificare lo stesso quadro di effetti indesiderati osservato relativamente a queste sostanze. Non è stato osservato alcun aumento di incidenza di reazioni avverse in seguito alla somministrazione concomitante dei due composti. Le reazioni avverse più comuni correlate al farmaco sono gli effetti indesiderati farmacologicamente prevedibili della terapia con β_2 -adrenorecettori agonisti, come tremori e palpitazioni. Questi effetti tendono a essere di grado lieve e solitamente scompaiono entro pochi giorni dall'inizio del trattamento.

Le reazioni avverse associate a budesonide o formoterolo sono indicate di seguito ed elencate per classe organo-sistema e frequenza. Le frequenze sono definite come: molto comune ($\geq 1/10$), comune ($\geq 1/100$, $< 1/10$), non comune ($\geq 1/1.000$, $< 1/100$), raro ($\geq 1/10.000$, $< 1/1.000$) e molto raro ($< 1/10.000$).

Tabella 1

Classificazione per organi e sistemi	Frequenza	Reazione avversa
Infezioni e infestazioni	Comune	Infezione da candida nel tratto orofaringeo Polmonite (nei pazienti con BPCO)
Disturbi del sistema immunitario	Raro	Reazioni di ipersensibilità immediata e ritardata quali esantema, orticaria, prurito, dermatite, angioedema e reazione anafilattica.
Patologie endocrine	Molto raro	Sindrome di Cushing, soppressione della funzione surrenalica, ritardo nella crescita, riduzione della densità minerale ossea
Disturbi del metabolismo e della nutrizione	Raro	Ipotassiemia
	Molto raro	Iperglicemia
Disturbi psichiatrici	Non comune	Aggressività, iperattività psicomotoria, ansia, disturbi del sonno.
	Molto raro	Depressione, modificazioni comportamentali (prevalentemente nei bambini)
Patologie del sistema nervoso	Comune	Cefalea, tremore
	Non comune	Capogiri
	Molto raro	Disturbi del gusto
Patologie dell'occhio	Non comune	Visione offuscata (vedere anche paragrafo 4.4)
	Molto raro	Cataratta e glaucoma
Patologie cardiache	Comune	Palpitazioni
	Non comune	Tachicardia
	Raro	Aritmie cardiache quali fibrillazioni atriali, tachicardie sopraventricolari, extrasistoli
	Molto raro	Angina pectoris. Prolungamento dell'intervallo QTc
Patologie vascolari	Molto raro	Variazione della pressione arteriosa
Patologie respiratorie, toraciche e mediastiniche	Comune	Lieve irritazione alla gola, tosse, raucedine
	Raro	Broncospasmo
Patologie gastrointestinali	Non comune	Nausea
Patologie della cute e del tessuto sottocutaneo	Non comune	Ecchimosi
Patologie del sistema muscoloscheletrico e del tessuto connettivo	Non comune	Crampi muscolari

L'infezione da candida nel tratto orofaringeo è dovuta al deposito del farmaco. Avvisare il paziente di risciacquare la bocca con acqua dopo ogni dose di mantenimento per minimizzare il rischio. Le infezioni da candida nel tratto orofaringeo di solito rispondono a trattamenti con anti-fungini topici senza la necessità di sospendere i corticosteroidi per via inalatoria. Se si verifica candidosi orofaringea, i pazienti devono sciacquare la bocca con acqua anche dopo le inalazioni al bisogno.

Come con altre terapie inalatorie, il broncospasmo paradossale potrebbe verificarsi molto raramente, interessando meno di 1 persona su 10.000, con la comparsa subito dopo la somministrazione di respiro corto e sibilo. Il broncospasmo paradossale risponde all'inalazione di un broncodilatatore ad azione rapida e deve essere trattato immediatamente. Pulmone deve essere sospeso immediatamente, il paziente deve essere valutato e se necessario iniziare una terapia alternativa (vedere Paragrafo 4.4).

Potrebbero verificarsi effetti sistemici con l'inalazione di corticosteroidi, particolarmente ad alto dosaggio e prescritti per un lungo periodo. Questi effetti si verificano meno frequentemente che con i corticosteroidi orali. I possibili effetti sistemici includono la sindrome di Cushing, manifestazioni cushingoidi, soppressione della funzione surrenalica, ritardo della crescita in bambini ed adolescenti, riduzione della densità minerale ossea, cataratta e glaucoma. Può verificarsi maggiore suscettibilità alle infezioni e compromissione dell'abilità ad adattarsi allo stress. Gli effetti dipendono probabilmente dalla dose, dal tempo di esposizione, dalla concomitante e precedente esposizione a steroidi e dalla sensibilità individuale.

Il trattamento con β 2-adrenorecettori agonisti può causare un aumento dei livelli ematici di insulina, degli acidi grassi liberi, di glicerolo e dei corpi chetonici.

Popolazione pediatrica

Si raccomanda di controllare periodicamente la statura dei bambini in trattamento prolungato con corticosteroidi inalatori (vedere paragrafo 4.4).

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 "<http://www.agenziafarmaco.gov.it/it/responsabili>".

4.9 Sovradosaggio

Un sovradosaggio di formoterolo provocherebbe effetti tipici dei β 2-adrenocettori agonisti: tremore, cefalea, palpitazioni. I sintomi riportati da casi isolati sono tachicardia, iperglicemia, ipopotassiemia, prolungamento dell'intervallo QTc, aritmia, nausea e vomito. Possono essere indicati trattamenti di supporto e sintomatici. Una dose di 90 microgrammi somministrata nel corso di tre ore in pazienti con ostruzioni bronchiali acute non ha destato preoccupazioni circa la sicurezza.

Un sovradosaggio acuto di budesonide, anche a dosi molto elevate, non si ritiene possa causare problemi clinici. Se budesonide viene utilizzata cronicamente in dosi eccessive, si possono verificare gli effetti sistemici dei glucocorticosteroidi, come ipercorticismo e soppressione surrenale.

In caso di sospensione della terapia con Pulmelia a causa di un sovradosaggio del formoterolo, componente dell'associazione, si deve prendere in considerazione una adeguata terapia con un corticosteroide inalatorio.

5 PROPRIETÀ FARMACOLOGICHE

5.1 Proprietà farmacodinamiche

Categoria farmacoterapeutica: Farmaci per le sindromi ostruttive delle vie respiratorie: Adrenergici, Inalatori. Codice ATC: R03AK07

Meccanismo d'azione ed effetti Farmacodinamici

Pulmelia contiene formoterolo e budesonide, che mostrano meccanismi d'azione diversi e presentano effetti additivi in termini di riduzione delle riacutizzazioni dell'asma. Le proprietà specifiche della budesonide e del formoterolo permettono alla combinazione di essere utilizzata sia come terapia di mantenimento e al bisogno sia come trattamento di mantenimento per l'asma.

Budesonide

Budesonide è un glucocorticoide che quando inalato ha un'azione antinfiammatoria dose- dipendente sulle vie respiratorie, con conseguente riduzione dei sintomi e minori riacutizzazioni dell'asma. La budesonide inalata comporta minori effetti avversi gravi rispetto alla somministrazione sistemica dei corticosteroidi. L'esatto meccanismo, responsabile dell'effetto antinfiammatorio dei glucocorticoidi, non è noto.

Formoterolo

Formoterolo è un agonista selettivo β_2 -adrenorecettore che quando inalato produce un rapido e prolungato rilassamento del muscolo liscio bronchiale in pazienti con ostruzione reversibile delle vie aeree. L'effetto broncodilatatore è dose dipendente, con un inizio dell'effetto entro 1-3 minuti. La durata dell'effetto è almeno di 12 ore dopo una singola dose.

Efficacia clinica e sicurezza

Asma

Efficacia clinica della terapia di mantenimento con budesonide/formoterolo

Gli studi clinici negli adulti hanno dimostrato che, l'aggiunta di formoterolo a budesonide ha migliorato i sintomi dell'asma e la funzionalità polmonare, e ridotto le riacutizzazioni.

In due studi di 12 settimane l'effetto sulla funzionalità polmonare di budesonide/formoterolo era uguale a quello di una associazione libera di budesonide e formoterolo e superiore a quello della sola budesonide. In tutti i gruppi di trattamento è stato usato al bisogno un β_2 -adrenorecettore agonista a breve durata di azione. Non vi è stato segno di attenuazione dell'effetto antiasmatico nel tempo.

Sono stati condotti due studi pediatrici di 12 settimane nei quali 265 bambini di età compresa tra i 6 e gli 11 anni sono stati trattati con una dose di mantenimento di budesonide/formoterolo (2 inalazioni da 80 microgrammi/4,5 microgrammi/inalazione 2 volte/die) e con β_2 -adrenorecettore agonista a breve durata d'azione al bisogno. In entrambi gli studi la funzionalità polmonare è migliorata ed il trattamento è stato ben tollerato rispetto alla dose corrispondente di budesonide assunta singolarmente.

Efficacia clinica della terapia di mantenimento e al bisogno con budesonide/formoterolo

Un totale di 12076 pazienti affetti da asma sono stati coinvolti in 5 studi clinici in

doppio cieco di efficacia e di sicurezza (4447 sono stati randomizzati alla terapia di mantenimento e al bisogno con budesonide/formoterolo) della durata di 6 o 12 mesi. I pazienti dovevano essere sintomatici nonostante l'uso giornaliero di glucocorticoidi per inalazione.

La terapia di mantenimento e al bisogno con budesonide/formoterolo ha comportato riduzioni clinicamente e statisticamente significative delle riacutizzazioni gravi rispetto a tutti i trattamenti di confronto in tutti e 5 gli studi. Questi includono un confronto con budesonide/formoterolo alla dose di mantenimento più alta con terbutalina al bisogno (nello studio 735) e budesonide/formoterolo alla medesima dose di mantenimento con o formoterolo o terbutalina al bisogno (studio 734) (Tabella 2). Nello studio 735, la funzionalità polmonare, il controllo dei sintomi e l'uso al bisogno erano simili in tutti i gruppi di trattamento. Nello studio 734, i sintomi e l'uso al bisogno erano ridotti e la funzionalità polmonare era migliorata, rispetto ad entrambi i trattamenti di confronto. Nei 5 studi esaminati insieme, i pazienti che hanno assunto la terapia di mantenimento e al bisogno con budesonide/formoterolo non hanno usato, in media, inalazioni al bisogno nel 57% dei giorni di trattamento. Non si è osservata alcuna evidenza di sviluppo di tolleranza nel tempo.

Tabella 2 Riepilogo delle riacutizzazioni gravi negli studi clinici

Numero dello Studio, durata	Gruppi di trattamento	n	Riacutizzazioni gravi ^a	
			Numero di eventi	Eventi/pazienti-anno
Studio 735, 6 mesi	Budesonide/formoterolo 160/4,5 µg bd + "al bisogno"	1103	125	0,23 ^b
	Budesonide/formoterolo 320/9 µg bd + terbutalina 0,4 mg "al bisogno"	1099	173	0,32
	Salmeterolo/fluticasone 2x25/125 µg bd + terbutalina 0,4 mg "al bisogno"	1119	208	0,38
Studio 734, 12 mesi	Budesonide/formoterolo 160/4,5 µg bd + "al bisogno"	1107	194	0,19 ^b
	Budesonide/formoterolo 160/4,5 µg bd + formoterolo 4,5 µg "al bisogno"	1137	296	0,29
	Budesonide/formoterolo 160/4,5 µg bd + terbutalina 0,4 mg "al bisogno"	1138	377	0,37

^a Ospedalizzazione/trattamento di emergenza o trattamento con steroidi orali

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

Sono state dimostrate efficacia e sicurezza comparabili negli adolescenti e negli adulti, in 6 studi in doppio-cieco, di cui 5 studi sopramenzionati e uno studio aggiuntivo in cui è stata utilizzata una dose di mantenimento più alta pari a 160/4.5 microgrammi, due inalazioni due volte al giorno. Queste valutazioni sono state basate su un totale di 14.385 pazienti con asma di cui 1.847 erano adolescenti. Il numero di pazienti adolescenti che hanno assunto più di 8 inalazioni in almeno un giorno, come parte della terapia di mantenimento e al bisogno con budesonide/formoterolo, è stato limitato e tale uso non è stato frequente.

In altri 2 studi condotti con pazienti che richiedevano l'intervento del medico per sintomi di asma acuti, budesonide/formoterolo ha indotto una rapida ed efficace riduzione della broncocostrizione in modo simile a salbutamolo e formoterolo.

BPCO

In due studi della durata di 12 mesi sono stati valutati gli effetti sulla funzionalità polmonare e il tasso di riacutizzazione (definito come cicli di steroidi orali e/o cicli di

antibiotici e/o ricoveri ospedalieri) in pazienti affetti da BPCO grave. Il criterio di inclusione per entrambi gli studi era un valore di FEV1 pre-broncodilatatore <50% del normale previsto. La mediana post-broncodilatatore del FEV₁ al momento dell'inclusione negli studi era pari al 42% del normale previsto. Il numero medio di riacutizzazioni all'anno (secondo la definizione precedente) è risultato significativamente ridotto con la combinazione budesonide/formoterolo rispetto al trattamento con il solo formoterolo o con il placebo (tasso medio 1,4 rispetto a 1,8-1,9 nel gruppo placebo/formoterolo). Il numero di giorni con corticosteroidi orali/paziente durante i 12 mesi è stato leggermente inferiore nel gruppo budesonide/formoterolo (7-8 giorni/paziente/anno rispetto a 11-12 e 9-12 giorni nei gruppi placebo e formoterolo rispettivamente). Per quanto riguarda le variazioni dei parametri relativi alla funzionalità polmonare, come il FEV₁, la combinazione budesonide/formoterolo non si è dimostrata superiore al trattamento con il solo formoterolo.

5.2 Proprietà farmacocinetiche

In studi farmacocinetici con e senza blocco con carbone, Pulmelia Elpenhaler® è stato valutato attraverso un confronto con un prodotto di combinazione per inalazione a dose fissa autorizzato alternativo contenente le stesse sostanze attive, budesonide e formoterolo, dimostrandosi equivalente sia nell'esposizione sistemica (sicurezza) che nella deposizione polmonare (efficacia). I dati ricavati *in vitro* su Pulmelia Elpenhaler® hanno evidenziato una dose inalata media pari a 194 microgrammi/5,5 microgrammi per una dose dichiarata di 200 microgrammi/6 microgrammi. Dopo l'inalazione della combinazione budesonide/formoterolo tramite Elpenhaler® durante studi *in vitro* sulla deposizione, la deposizione nei polmoni della budesonide era compresa tra il 31% e il 45% della dose inalata, mentre la deposizione nei polmoni del formoterolo era compresa tra il 35% e il 50% della dose inalata.

Assorbimento

La combinazione di dose fissa di budesonide e formoterolo, e i monoproducti corrispondenti hanno dimostrato di essere bioequivalenti in relazione alla esposizione sistemica rispettivamente di budesonide e formoterolo. Nonostante ciò, un leggero aumento della soppressione di cortisolo è stato osservato dopo la somministrazione della combinazione a dose fissa rispetto ai monoproducti. La differenza è considerata priva di impatto sulla sicurezza clinica.

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

I parametri farmacocinetici per le rispettive sostanze erano confrontabili dopo la somministrazione di budesonide e formoterolo in quanto monoproducti o combinazione a dose fissa. Per budesonide, l'AUC era lievemente più elevata, il tasso di assorbimento più rapido e la concentrazione di picco nel plasma più alta dopo la somministrazione della associazione fissa. Per formoterolo, la concentrazione di picco nel plasma era simile dopo la somministrazione della associazione fissa.

Studi clinici su Pulmelia Elpenhaler® hanno dimostrato che la budesonide inalata viene assorbita rapidamente e la concentrazione plasmatica massima è raggiunta entro 30 minuti dall'inalazione, e che il formoterolo inalato è anch'esso assorbito rapidamente e la concentrazione plasmatica massima viene raggiunta entro 10 minuti dall'inalazione.

Secondo la letteratura, la biodisponibilità sistemica della budesonide inalata è pari a circa il 49% della dose rilasciata, mentre la biodisponibilità sistemica del formoterolo inalato è pari a circa il 61% della dose rilasciata.

Distribuzione e biotrasformazione

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

Eliminazione

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

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

La farmacocinetica di budesonide e formoterolo in pazienti con insufficienza renale non è nota. L'esposizione di budesonide e formoterolo può risultare aumentata in pazienti con malattia epatica.

Linearità/Non linearità

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

5.3 Dati preclinici di sicurezza

La tossicità osservata negli studi nell'animale con budesonide o formoterolo, somministrati in associazione o separatamente, è data da effetti associati ad attività farmacologica esagerata.

In studi di riproduzione animale, i corticosteroidi come budesonide hanno dimostrato di indurre malformazioni (palatoschisi, malformazioni scheletriche). Tuttavia, tali risultati sperimentali nell'animale non paiono di rilevanza nell'uomo se ci si attiene alle dosi raccomandate. Gli studi di riproduzione animale con formoterolo hanno dimostrato una certa riduzione della fertilità nei ratti maschi dopo elevata esposizione sistemica e perdite degli impianti embrionali, così come sono state osservate, ad una esposizione sistemica molto più elevata rispetto a quella raggiunta durante l'uso clinico, aumentata mortalità postnatale e riduzione del peso alla nascita. Comunque, questi risultati sperimentali nell'animale non paiono rilevanti nell'uomo.

6 INFORMAZIONI FARMACEUTICHE

6.1 Elenco degli eccipienti

Lattosio monoidrato (che contiene proteine del latte)

6.2 Incompatibilità

Non pertinente.

6.3 Periodo di validità

2 anni

6.4 Precauzioni particolari per la conservazione

Conservare a temperatura inferiore a 25 °C.

6.5 Natura e contenuto del contenitore

Un dispositivo per inalazione in plastica bicolore Elpenhaler® contenente 60 strisce di blister monodose alu-alu, confezionato in una scatola di cartone insieme al foglietto illustrativo per il paziente.

Confezione x 60 dosi: 1 dispositivo x 60 dosi

oppure

Dispositivo per inalazione in plastica bicolore Elpenhaler® contenente 60 strisce di blister monodose alu-alu e un contenitore in plastica di ricambio contenente 60 strisce di blister monodose alu-alu, confezionati in una scatola di cartone insieme al foglietto illustrativo per il paziente. Confezione x 120 dosi: 1 dispositivo x 60 dosi + 1 contenitore x 60 dosi

oppure

Due dispositivi per inalazione in plastica bicolore Elpenhaler® contenenti ciascuno 60 strisce di blister monodose alu-alu, confezionati in una scatola di cartone insieme al foglietto illustrativo per il paziente.

Confezione x 120 dosi: 2 dispositivi x 60 dosi

oppure

Tre dispositivi per inalazione in plastica bicolore Elpenhaler® contenenti ciascuno 60 strisce di blister monodose alu-alu, confezionati in una scatola di cartone insieme al foglietto illustrativo per il paziente.

Confezione x 180 dosi: 3 dispositivi x 60 dosi

oppure

Sei dispositivi per inalazione in plastica bicolore Elpenhaler® contenenti ciascuno 60 strisce di blister monodose alu-alu, confezionati in una scatola di cartone insieme al foglietto illustrativo per il paziente.

Confezione x 360 dosi: 6 dispositivi x 60 dosi

È possibile che non tutte le confezioni siano commercializzate

6.6 Precauzioni particolari per lo smaltimento e la manipolazione

Nessuna istruzione particolare.

7 TITOLARE DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

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

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

043403031 - "200/6 MICROGRAMMI POLVERE PER INALAZIONE IN CONTENITORE MONODOSE" 1 INALATORE CON 60 STRIP AL/AL (60 DOSI)

043403043 - "200/6 MICROGRAMMI POLVERE PER INALAZIONE IN CONTENITORE MONODOSE" 1 INALATORE CON 60 STRIP AL/AL + 1 CONTENITORE CON 60 STRIP AL/AL (120 DOSI)

043403056 - "200/6 MICROGRAMMI POLVERE PER INALAZIONE IN CONTENITORE MONODOSE" 2X1 INALATORE CON 60 STRIP AL/AL (120 DOSI)

043403068 - "200/6 MICROGRAMMI POLVERE PER INALAZIONE IN CONTENITORE MONODOSE" 3X1 INALATORE CON 60 STRIP AL/AL (180 DOSI)

043403106 - "200/6 MICROGRAMMI POLVERE PER INALAZIONE IN CONTENITORE MONODOSE" 6X1 INALATORE CON 60 STRIP AL/AL (360 DOSI)

9 DATA DELLA PRIMA AUTORIZZAZIONE/ RINNOVO DELL'AUTORIZZAZIONE

06/06/2016

10 DATA DI REVISIONE DEL TESTO

RIASSUNTO DELLE CARATTERISTICHE DEL PRODOTTO

1 DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE

Pulmelia 400 microgrammi/12 microgrammi, polvere per inalazione in contenitore monodose.

2 COMPOSIZIONE QUALITATIVA E QUANTITATIVA

Ogni striscia di blister monodose contiene 400 microgrammi di budesonide e 12 microgrammi di formoterolo fumarato diidrato, corrispondente a una dose inalata di 380 microgrammi di budesonide e 11 microgrammi di formoterolo fumarato diidrato.

Eccipiente con effetti noti: Lattosio monoidrato 12,088 mg per striscia di blister monodose.

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

3 FORMA FARMACEUTICA

Polvere per inalazione, in contenitore monodose.
Polvere bianca.

4 INFORMAZIONI CLINICHE

4.1 Indicazioni terapeutiche

Asma

Pulmelia è indicato negli adulti per il regolare trattamento dell'asma quando l'uso di una terapia di associazione (corticosteroide per via inalatoria e β_2 adrenorecettore agonista a lunga durata d'azione) è appropriato in:

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

Broncopneumopatia cronica ostruttiva (BPCO)

Pulmelia è indicato negli adulti, di età uguale o superiore ai 18 anni, per il trattamento sintomatico di pazienti con BPCO con volume espiratorio forzato in 1 secondo (FEV1) <70% del valore normale previsto (post broncodilatatore) e storia di esacerbazione, nonostante la terapia regolare con broncodilatatore (vedere anche paragrafo 4.4).

Nota: Pulmelia 400 microgrammi/12 microgrammi deve essere utilizzato solo in soggetti adulti.

4.2 Posologia e modo di somministrazione

Via di somministrazione: Per uso inalatorio

Posologia

Asma

Pulmelia non è destinato alla gestione iniziale dell'asma.

La dose dei componenti di Pulmelia è individuale e deve essere adattata alla gravità della malattia. Ciò deve essere tenuto in considerazione non solo quando si inizia un trattamento con prodotti in associazione ma anche quando il dosaggio di mantenimento viene modificato. Se un singolo paziente necessita di un dosaggio diverso da quello disponibile in associazione, all'inalatore, si devono prescrivere dosi appropriate di β 2-adrenorecettori agonisti e/o di corticosteroidi con inalatori separati.

Dosi raccomandate:

Adulti (maggiori di 18 anni): Una inalazione due volte al giorno. Alcuni pazienti possono richiedere fino a un massimo di due inalazioni due volte al giorno.

I pazienti devono essere periodicamente rivalutati dal medico prescrittore/operatore sanitario per far sì che il dosaggio di Pulmelia sia sempre quello ottimale. La dose deve essere regolata al livello più basso al quale viene mantenuto il controllo *effettivo* dei sintomi. Quando il controllo a lungo termine dei sintomi viene mantenuto con il dosaggio più basso raccomandato, il passo successivo può prevedere, a titolo di prova, la somministrazione del solo corticosteroide inalatorio.

Nella pratica corrente, quando viene raggiunto il controllo dei sintomi con il regime posologico di due volte al giorno, l'aggiustamento del dosaggio al livello più basso terapeuticamente efficace potrebbe includere la somministrazione di Pulmelia una volta al giorno nel caso in cui, nell'opinione del medico, sia richiesto l'uso di un broncodilatatore a lunga durata d'azione in terapia di mantenimento.

Un ricorso crescente ad altri broncodilatatori a rapida azione indica un peggioramento delle condizioni di base e richiede una rivalutazione della terapia per l'asma.

Bambini e adolescenti sotto i 18 anni: La sicurezza e l'efficacia di Pulmelia nei bambini e negli adolescenti non sono state dimostrate. Non esistono dati disponibili al riguardo.

Pulmelia deve essere utilizzato esclusivamente come terapia di mantenimento di Pulmelia. Sono disponibili concentrazioni inferiori per i regimi terapeutici di mantenimento di Pulmelia e al bisogno (200 microgrammi/6 microgrammi/inalazione e 100 microgrammi/6 microgrammi/inalazione).

BPCO

Dosi raccomandate:

Adulti: 1 inalazione due volte al giorno.

Informazioni generali

Speciali gruppi di pazienti:

Non ci sono requisiti particolari riguardo il dosaggio nei pazienti anziani. Non vi sono dati disponibili sull'uso di budesonide e formoterolo nei pazienti con danno epatico o renale. Poiché budesonide e formoterolo sono eliminati principalmente tramite metabolismo epatico, ci si può aspettare un'aumentata esposizione al farmaco nei pazienti affetti da grave cirrosi epatica.

Modo di somministrazione

Istruzioni per l'uso corretto di Elpenhaler®:

Il presente dispositivo, Elpenhaler®, costituisce un inalatore atto all'assunzione di farmaci sotto forma di polvere secca e all'impiego di blister appositati. Ciascuna dose è contenuta nel blister di una speciale striscia monodose. I due farmaci formano un'unica

combinazione medicinale. Ogni blister contiene una (1) dose della combinazione medicinale (monodose).

Nota: è importante istruire il paziente a:

- Leggere attentamente le istruzioni d'uso nel foglietto illustrativo per il paziente contenuto in ogni confezione di Pulmelia Elpenhaler®.
- Inspirare in modo lento e profondamente attraverso il boccaglio per far sì che ai polmoni giunga la dose ottimale.
- Non espirare mai nel boccaglio.
- Riposizionare il coperchio di Pulmelia Elpenhaler® dopo l'uso.

Sciacciarsi la bocca con acqua dopo l'inalazione della dose di mantenimento per ridurre al minimo il rischio di candida orofaringea.

Il paziente può non avvertire alcun sapore o alcuna sensazione di medicinale durante l'uso di Pulmelia Elpenhaler® a causa della piccola quantità di farmaco che viene somministrata

4.3 Controindicazioni

Ipersensibilità ai principi attivi o ad uno qualsiasi degli eccipienti elencati al paragrafo 6.1 (lattosio che contiene piccole quantità di proteine del latte).

4.4 Avvertenze speciali e precauzioni di impiego

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

Se i pazienti rilevano inefficacia del trattamento o se superano le più alte dosi raccomandate di Pulmelia, si deve richiedere un parere medico (vedere paragrafo 4.2). Un aumento nell'uso di broncodilatatori di salvataggio denota un peggioramento della condizione sottostante e giustifica una rivalutazione della terapia per l'asma. Peggioramenti improvvisi e progressivi nel controllo dell'asma o del BPCO rappresentano un potenziale pericolo di vita e il paziente deve essere sottoposto a una visita medica d'urgenza. In tale situazione si deve considerare la necessità di aumentare la terapia con corticosteroidi per esempio con un ciclo di corticosteroidi per via orale o di intraprendere un trattamento antibiotico in caso di infezione.

I pazienti devono essere istruiti a tenere sempre a disposizione un proprio inalatore di salvataggio.

Si deve ricordare ai pazienti di assumere la propria dose di mantenimento di Pulmelia come prescritto, anche in assenza di sintomi.

Una volta che i sintomi dell'asma sono sotto controllo, si può considerare la riduzione graduale della dose di Pulmelia. Il monitoraggio regolare dei pazienti è importante quando il trattamento inizia a prevedere riduzioni di dosaggio. Deve essere utilizzata la dose efficace più bassa di Pulmelia (vedere paragrafo 4.2).

I pazienti non devono iniziare la terapia con Pulmelia durante una riacutizzazione, oppure se presentano significativi peggioramenti o deterioramenti acuti dell'asma.

Durante il trattamento con Pulmelia possono presentarsi eventi avversi seri collegati all'asma e riacutizzazioni. Ai pazienti deve essere richiesto di continuare il trattamento

ma anche di chiedere il consiglio del medico qualora i sintomi dell'asma rimangano incontrollati o peggiorino dopo l'inizio della terapia di Pulmelia.

Non ci sono dati disponibili di studi clinici condotti su budesonide/formoterolo nei pazienti con BPCO con un valore di FEV1 pre-broncodilatatore >50% del normale previsto e con un valore di FEV1 post-broncodilatatore <70% del normale previsto (vedere paragrafo 5.1).

Come con altre terapie inalatorie, si può osservare broncospasmo paradossale, con un incremento immediato del sibilo e dispnea dopo l'assunzione. Se il paziente prova broncospasmo paradossale Pulmelia deve essere sospeso immediatamente; il paziente deve essere valutato e, se necessario, iniziare una terapia alternativa. Il broncospasmo paradossale risponde all'inalazione di broncodilatatori a rapida azione e deve essere trattato immediatamente (vedere paragrafo 4.8).

Effetti sistemici si possono verificare con qualsiasi corticosteroide inalatorio, soprattutto a dosi alte e prescritte per lunghi periodi. La comparsa di questi effetti è molto meno probabile con il trattamento per via inalatoria che con i corticosteroidi per via orale. I possibili effetti sistemici includono sindrome di Cushing, manifestazioni cushingoidi, soppressione surrenalica, ritardo della crescita in bambini ed adolescenti, diminuzione della densità minerale ossea, cataratta e glaucoma, e più raramente una gamma di effetti psicologici o comportamentali che includono iperattività psicomotoria, disturbi del sonno, ansia, depressione o aggressività (in particolare nei bambini) (vedere paragrafo 4.8).

Devono essere considerati gli effetti potenziali sulla densità ossea, in particolare nei pazienti trattati con alte dosi per periodi prolungati che hanno dei fattori di rischio coesistenti per l'osteoporosi. Studi a lungo termine con budesonide per via inalatoria in bambini a dosi medie giornaliere di 400 microgrammi (dose erogata) o in adulti a dosi giornaliere di 800 microgrammi (dose erogata) non hanno mostrato effetti significativi sulla densità minerale ossea. Non sono disponibili informazioni sull'effetto di budesonide e formoterolo a dosi più elevate.

Se sussistono ragioni per supporre una compromissione della funzionalità surrenale causata da una precedente terapia sistemica con steroidi, si deve porre attenzione quando si avvia la terapia con Pulmelia.

I benefici della terapia con budesonide per via inalatoria dovrebbero normalmente ridurre al minimo la necessità di steroidi per via orale, ma nei pazienti che provengono da una terapia con steroidi per via orale può permanere il rischio di compromissione surrenale per un lungo periodo di tempo. Il recupero può richiedere un lungo periodo di tempo dopo l'interruzione della terapia con steroidi orali e quindi i pazienti steroido-dipendenti che passano a budesonide per via inalatoria possono rimanere a rischio di funzionalità surrenalica ridotta per un periodo di tempo considerevole. In tale circostanza la funzionalità dell'asse ipotalamo-ipofisi-surrene dovrebbe essere monitorata con regolarità.

Il trattamento prolungato con alte dosi di corticosteroidi inalatori particolarmente più alte rispetto a quelle raccomandate può anche comportare una soppressione surrenalica clinicamente significativa. Quindi la copertura aggiuntiva con corticosteroidi sistemici deve essere considerata durante periodi di stress come in caso di infezioni gravi o chirurgia d'elezione. La rapida riduzione della dose di steroidi può indurre crisi surrenali acute. I sintomi e i segni che si possono osservare nelle crisi surrenali acute possono essere piuttosto vaghi ma possono includere anoressia, dolori

addominali, perdita di peso, stanchezza, cefalea, nausea, vomito, riduzione dei livelli di coscienza, convulsioni, ipotensione, ipoglicemia.

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

Durante il passaggio dalla terapia orale a Pulmelia si può verificare un'attività sistemica degli steroidi generalmente di lieve entità che può risultare nella comparsa di sintomi allergici o artrici come riniti eczema o dolori muscolari ed articolari. In questi casi deve essere iniziato un trattamento specifico. L'effetto sistemico da carenza da glucocorticosteroidi deve essere sospettato in rari casi se dovessero comparire sintomi come stanchezza, cefalea, nausea e vomito. In questi casi un temporaneo aumento nella dose di glucocorticosteroidi è a volte necessaria.

Per ridurre al minimo il rischio di infezione da candida a livello orofaringeo (vedere paragrafo 4.8), si deve istruire il paziente a sciacquare la bocca con acqua dopo l'inalazione della dose di mantenimento.

Il trattamento concomitante con itraconazolo, ritonavir o con altri potenti inibitori del CYP3A4 deve essere evitato (vedere paragrafo 4.5). Se ciò non fosse possibile, l'intervallo di tempo tra la somministrazione dei farmaci che interagiscono tra loro deve essere il più lungo possibile. Si ritiene che il trattamento concomitante con inibitori di CYP3A, compresi i medicinali contenenti cobicistat, possa aumentare il rischio di effetti indesiderati sistemici. L'associazione deve essere evitata a meno che il beneficio non superi il maggior rischio di effetti indesiderati sistemici dovuti ai corticosteroidi; in questo caso è necessario monitorare i pazienti per verificare l'assenza di effetti indesiderati sistemici dovuti ai corticosteroidi.

Pulmelia deve essere somministrato con cautela nei pazienti con tireotossicosi, feocromocitoma, diabete mellito, ipopotassiemia non trattata, cardiomiopatia ipertrofica ostruttiva, stenosi aortica subvalvolare idiopatica, ipertensione grave, aneurisma o altri gravi disordini cardiovascolari quali ischemia cardiaca, tachiaritmia o insufficienza cardiaca grave.

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

Devono essere rivalutate la necessità e la dose di corticosteroidi inalatori in pazienti con tubercolosi polmonare attiva o quiescente, infezioni micotiche e virali delle vie aeree.

Un'ipopotassiemia potenzialmente grave può essere causata da dosaggi elevati di β_2 adrenocettori agonisti. L'effetto di un trattamento concomitante con β_2 -adrenocettori agonisti e farmaci che possono indurre ipopotassiemia o potenziare un effetto ipopotassiemico, quali ad esempio derivati xantini, steroidi e diuretici, può sommarsi ad un possibile effetto ipopotassiemico dei β_2 -adrenocettori agonisti. Si raccomanda particolare cautela nell'asma instabile che necessita di un uso variabile di broncodilatatori al bisogno, nell'asma acuta grave (poiché il rischio di ipopotassiemia può essere aumentato dall'ipossia) e in altre condizioni in cui la probabilità di insorgenza di ipopotassiemia è aumentata. In tali circostanze si raccomanda di controllare i livelli di potassio sierico.

Come per tutti i β_2 -adrenocettori agonisti, si devono eseguire controlli supplementari del livello di glicemia nei pazienti diabetici.

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

Pulmelia contiene lattosio monoidrato (<1mg/inalazione). Questa quantità non causa normalmente problemi alle persone intolleranti al lattosio. L'eccezione contiene piccole quantità di proteine del latte che possono causare reazioni allergiche.

Popolazione pediatrica

Si raccomanda di controllare regolarmente la statura dei bambini in trattamento prolungato con corticosteroidi inalatori. Se la crescita è rallentata si deve rivalutare la terapia in atto per ridurre la dose del corticosteroide inalatorio fino alla dose più bassa alla quale si ha un effettivo controllo dell'asma, se possibile. Si devono valutare con attenzione i benefici della terapia corticosteroidea rispetto ai possibili rischi di soppressione della crescita. Si deve inoltre considerare l'opportunità di una visita specialistica da parte di uno pneumologo pediatra.

Dati limitati emersi in studi a lungo termine suggeriscono che la maggior parte dei bambini e degli adolescenti trattati con budesonide per via inalatoria raggiunge un'adeguata statura da adulto nonostante sia stata osservata una riduzione iniziale leggera ma transitoria nell'accrescimento (circa 1 cm), generalmente durante il primo anno di trattamento.

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 poiché le manifestazioni cliniche di questo tipo di infezioni si sovrappongono ai sintomi delle riacutizzazioni di BPCO.

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

4.5 Interazioni con altri medicinali ed altre forme di interazione

Interazioni farmacocinetiche

Potenti inibitori del CYP3A4 (per esempio ketoconazolo, itraconazolo, voriconazolo, posaconazolo, claritromicina, telitromicina, nefazodone e inibitori delle proteasi dell'HIV) possono incrementare in modo marcato i livelli plasmatici di budesonide e l'uso concomitante deve essere evitato. Se ciò non fosse possibile, l'intervallo di tempo tra la somministrazione dell'inibitore e budesonide deve essere il più lungo possibile (vedere Paragrafo 4.4).

La somministrazione di 200 mg una volta al giorno di ketoconazolo, un potente inibitore del CYP3A4, ha incrementato in media di sei volte i livelli plasmatici di budesonide co-somministrata per via orale (dose singola 3 mg). Quando ketoconazolo è stato somministrato 12 ore dopo budesonide, la concentrazione è aumentata in media di

sole tre volte mostrando che l'allontanamento dei tempi di somministrazione può ridurre l'aumento dei livelli plasmatici. I dati limitati su tale interazione per alte dosi di budesonide per via inalatoria indicano che aumenti marcati dei livelli plasmatici (in media quattro volte) possono verificarsi se itraconazolo, 200 mg una volta al giorno, viene co-somministrato con budesonide per via inalatoria (dose singola di 1000 µg).

Interazioni farmacodinamiche

I beta-bloccanti adrenergici possono indebolire o inibire l'effetto del formoterolo. Pertanto, Pulmelia non deve essere somministrato contemporaneamente ai beta-bloccanti adrenergici (compresi i colliri) a meno che ciò non sia indispensabile.

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

Inoltre, L-dopa, L-tiroxina, ossitocina e alcool possono indebolire la tolleranza cardiaca nei confronti dei β₂-simpaticomimetici.

Il trattamento concomitante con inibitori delle monoaminoossidasi compresi farmaci con proprietà simili quali, furazolidone e procarbazina, può scatenare crisi ipertensive.

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

L'uso concomitante di altri farmaci beta-adrenergici o anticolinergici può avere un potenziale effetto broncodilatatore additivo.

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

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

Popolazione pediatrica

Studi d'interazione sono stati condotti solo negli adulti.

4.6 Fertilità, gravidanza e allattamento

Gravidanza

Non sono disponibili dati clinici sulla somministrazione di formoterolo e budesonide somministrati contemporaneamente in gravidanza. I dati di uno studio sullo sviluppo embrio-fetale nel ratto, non hanno mostrato alcuna evidenza di effetto addizionale dovuto all'associazione.

Non sono disponibili dati adeguati sull'uso di formoterolo in donne in gravidanza. In studi di riproduzione animale il formoterolo, a livelli di esposizione sistemica molto elevati, ha causato effetti avversi (vedere paragrafo 5.3).

I dati su circa 2.000 gravidanze di pazienti esposte all'uso di budesonide per via inalatoria indicano che non vi è un aumento di rischio di teratogenicità associato all'uso del farmaco. In studi sugli animali i glucocorticosteroidi hanno indotto malformazioni

(vedere paragrafo 5.3). Ciò non sembra rilevante per l'uomo nel caso delle dosi raccomandate.

Studi sugli animali, ad esposizioni inferiori alle dosi teratogeniche, hanno anche identificato che un eccesso di glucocorticoidi in età prenatale è coinvolto nell'aumentato rischio di crescita intrauterina ritardata, disturbi cardiovascolari nell'animale adulto, modifiche permanenti di densità dei recettori glucocorticoidi, del turnover e funzionalità dei neurotrasmettitori.

Durante la gravidanza Pulmelia deve essere somministrato solo se i benefici sono superiori ai potenziali rischi. La budesonide deve essere somministrata alla dose più bassa terapeuticamente efficace necessaria per il mantenimento del controllo adeguato dell'asma.

Allattamento

Budesonide viene escreta nel latte materno. Tuttavia alle dosi terapeutiche non sono attesi effetti sui lattanti. Non è noto se formoterolo passi nel latte materno umano. Nel ratto, piccole quantità di formoterolo sono state riscontrate nel latte materno. La somministrazione di Pulmelia a donne che allattano al seno deve essere presa in considerazione solo se i benefici attesi per la madre sono maggiori di ogni possibile rischio per il bambino.

Fertilità

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

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

Pulmelia ha effetti irrilevanti o non ha alcun effetto sulla capacità di guidare veicoli o di usare macchinari.

4.8 Effetti indesiderati

Poiché Pulmelia contiene sia budesonide che formoterolo, si può verificare lo stesso quadro di effetti indesiderati osservato relativamente a queste sostanze. Non è stato osservato alcun aumento di incidenza di reazioni avverse in seguito alla somministrazione concomitante dei due composti. Le reazioni avverse più comuni correlate al farmaco sono gli effetti indesiderati farmacologicamente prevedibili della terapia con β_2 -adrenorecettori agonisti, come tremori e palpitazioni. Questi effetti tendono a essere di grado lieve e solitamente scompaiono entro pochi giorni dall'inizio del trattamento.

Le reazioni avverse associate a budesonide o formoterolo sono indicate di seguito ed elencate per classe organo-sistema e frequenza. Le frequenze sono definite come: molto comune ($\geq 1/10$), comune ($\geq 1/100$, $< 1/10$), non comune ($\geq 1/1.000$, $< 1/100$), raro ($\geq 1/10.000$, $< 1/1.000$) e molto raro ($< 1/10.000$).

Classificazione per organi e	Frequenza	Reazione avversa
-------------------------------------	------------------	-------------------------

sistemi		
Infezioni e infestazioni	Comune	Infezione da candida nel tratto orofaringeo Polmonite (nei pazienti con BPCO)
Disturbi del sistema immunitario	Raro	Reazioni di ipersensibilità immediata e ritardata quali esantema, orticaria, prurito, dermatite, angioedema e reazione anafilattica.
Patologie endocrine	Molto raro	Sindrome di Cushing, soppressione della funzione surrenalica, ritardo nella crescita, riduzione della densità minerale ossea
Disturbi del metabolismo e della nutrizione	Raro	Ipotassiemia
	Molto raro	Iperglicemia
Disturbi psichiatrici	Non comune	Aggressività, iperattività psicomotoria, ansia, disturbi del sonno.
	Molto raro	Depressione, modificazioni comportamentali (prevalentemente nei bambini)
Patologie del sistema nervoso	Comune	Cefalea, tremore
	Non comune	Capogiri
	Molto raro	Disturbi del gusto
Patologie dell'occhio	Non comune	Visione offuscata (vedere anche paragrafo 4.4)
	Molto raro	Cataratta e glaucoma
Patologie cardiache	Comune	Palpitazioni
	Non comune	Tachicardia
	Raro	Aritmie cardiache quali fibrillazioni atriali, tachicardie sopraventricolari, extrasistoli
	Molto raro	Angina pectoris. Prolungamento dell'intervallo QTc
Patologie vascolari	Molto raro	Variazione della pressione arteriosa
Patologie respiratorie, toraciche e mediastiniche	Comune	Lieve irritazione alla gola, tosse, raucedine
	Raro	Broncospasmo
Patologie gastrointestinali	Non comune	Nausea
Patologie della cute e del tessuto sottocutaneo	Non comune	Ecchimosi
Patologie del sistema muscoloscheletrico e del tessuto connettivo	Non comune	Crampi muscolari

L'infezione da candida nel tratto orofaringeo è dovuta al deposito del farmaco. Avvisare il paziente di risciacquare la bocca con acqua dopo ogni dose di mantenimento per minimizzare il rischio. Le infezioni da candida nel tratto orofaringeo di solito rispondono a trattamenti con anti-fungini topici senza la necessità di sospendere i corticosteroidi per via inalatoria. Se si verifica candidosi orofaringea, i pazienti devono sciacquare la bocca con acqua anche dopo le inalazioni al bisogno.

Come con altre terapie inalatorie, il broncospasmo paradossale potrebbe verificarsi molto raramente, interessando meno di 1 persona su 10.000, con la comparsa subito dopo la somministrazione di respiro corto e sibilo. Il broncospasmo paradossale risponde all'inalazione di un broncodilatatore ad azione rapida e deve essere trattato immediatamente. Pulmella deve essere sospeso immediatamente, il paziente deve essere valutato e se necessario iniziare una terapia alternativa (vedere Paragrafo 4.4).

Potrebbero verificarsi effetti sistemici con l'inalazione di corticosteroidi, particolarmente ad alto dosaggio e prescritti per un lungo periodo. Questi effetti si verificano meno frequentemente che con i corticosteroidi orali. I possibili effetti sistemici includono la sindrome di Cushing, manifestazioni cushingoidi, soppressione della funzione surrenalica, ritardo della crescita in bambini ed adolescenti, riduzione della densità minerale ossea, cataratta e glaucoma. Può verificarsi maggiore suscettibilità alle infezioni e compromissione dell'abilità ad adattarsi allo stress. Gli effetti dipendono probabilmente dalla dose, dal tempo di esposizione, dalla concomitante e precedente esposizione a steroidi e dalla sensibilità individuale.

Il trattamento con β 2-adrenorecettori agonisti può causare un aumento dei livelli ematici di insulina, degli acidi grassi liberi, di glicerolo e dei corpi chetonici.

Popolazione pediatrica

Si raccomanda di controllare periodicamente la statura dei bambini in trattamento prolungato con corticosteroidi inalatori (vedere paragrafo 4.4).

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 "<http://www.agenziafarmaco.gov.it/it/responsabili>".

4.9 Sovradosaggio

Un sovradosaggio di formoterolo provocherebbe effetti tipici dei β 2-adrenocettori agonisti: tremore, cefalea, palpitazioni. I sintomi riportati da casi isolati sono tachicardia, iperglicemia, ipopotassiemia, prolungamento dell'intervallo QTc, aritmia, nausea e vomito. Possono essere indicati trattamenti di supporto e sintomatici. Una dose di 90 microgrammi somministrata nel corso di tre ore in pazienti con ostruzioni bronchiali acute non ha destato preoccupazioni circa la sicurezza.

Un sovradosaggio acuto di budesonide, anche a dosi molto elevate, non si ritiene possa causare problemi clinici. Se budesonide viene utilizzata cronicamente in dosi eccessive, si possono verificare gli effetti sistemici dei glucocorticosteroidi, come ipercorticismo e soppressione surrenale.

In caso di sospensione della terapia con Pulmelia a causa di un sovradosaggio del formoterolo, componente dell'associazione, si deve prendere in considerazione una adeguata terapia con un corticosteroide inalatorio.

5 PROPRIETÀ FARMACOLOGICHE

5.1 Proprietà farmacodinamiche

Categoria farmacoterapeutica: Farmaci per le sindromi ostruttive delle vie respiratorie: Adrenergici, Inalatori. Codice ATC: R03AK07

Meccanismo d'azione ed effetti Farmacodinamici

Pulmelia contiene formoterolo e budesonide, che mostrano meccanismi d'azione diversi e presentano effetti additivi in termini di riduzione delle riacutizzazioni dell'asma. Di seguito vengono descritti i rispettivi meccanismi d'azione delle due sostanze.

Budesonide

Budesonide è un glucocorticoide che quando inalato ha un'azione antinfiammatoria dose- dipendente sulle vie respiratorie, con conseguente riduzione dei sintomi e minori riacutizzazioni dell'asma. La budesonide inalata comporta minori effetti avversi gravi rispetto alla somministrazione sistemica dei corticosteroidi. L'esatto meccanismo, responsabile dell'effetto antinfiammatorio dei glucocorticoidi, non è noto.

Formoterolo

Formoterolo è un agonista selettivo β_2 -adrenorecettore che quando inalato produce un rapido e prolungato rilassamento del muscolo liscio bronchiale in pazienti con ostruzione reversibile delle vie aeree. L'effetto broncodilatatore è dose dipendente, con un inizio dell'effetto entro 1-3 minuti. La durata dell'effetto è almeno di 12 ore dopo una singola dose.

Efficacia clinica e sicurezza

Asma

Gli studi clinici negli adulti hanno dimostrato che, l'aggiunta di formoterolo a budesonide ha migliorato i sintomi dell'asma e la funzionalità polmonare, e ridotto le riacutizzazioni.

In due studi di 12 settimane l'effetto sulla funzionalità polmonare di budesonide/formoterolo era uguale a quello di una associazione libera di budesonide e formoterolo e superiore a quello della sola budesonide. In tutti i gruppi di trattamento è stato usato al bisogno un β_2 -adrenorecettore agonista a breve durata di azione. Non vi è stato segno di attenuazione dell'effetto antiasmatico nel tempo.

Sono stati condotti due studi pediatrici di 12 settimane nei quali 265 bambini di età compresa tra i 6 e gli 11 anni sono stati trattati con una dose di mantenimento di budesonide/formoterolo (2 inalazioni da 80 microgrammi/4,5 microgrammi/inalazione 2 volte/die) e con β_2 -adrenorecettore agonista a breve durata d'azione al bisogno. In entrambi gli studi la funzionalità polmonare è migliorata ed il trattamento è stato ben tollerato rispetto alla dose corrispondente di budesonide assunta singolarmente.

BPCO

In due studi della durata di 12 mesi sono stati valutati gli effetti sulla funzionalità polmonare e il tasso di riacutizzazione (definito come cicli di steroidi orali e/o cicli di antibiotici e/o ricoveri ospedalieri) in pazienti affetti da BPCO grave. Il criterio di inclusione per entrambi gli studi era un valore di FEV1 pre-broncodilatatore <50% del

normale previsto. La mediana post-broncodilatatore del FEV₁ al momento dell'inclusione negli studi era pari al 42% del normale previsto. Il numero medio di riacutizzazioni all'anno (secondo la definizione precedente) è risultato significativamente ridotto con la combinazione budesonide/formoterolo rispetto al trattamento con il solo formoterolo o con il placebo (tasso medio 1,4 rispetto a 1,8-1,9 nel gruppo placebo/formoterolo). Il numero di giorni con corticosteroidi orali/paziente durante i 12 mesi è stato leggermente inferiore nel gruppo budesonide/formoterolo (7-8 giorni/paziente/anno rispetto a 11-12 e 9-12 giorni nei gruppi placebo e formoterolo rispettivamente). Per quanto riguarda le variazioni dei parametri relativi alla funzionalità polmonare, come il FEV_{1,2}, la combinazione budesonide/formoterolo non si è dimostrata superiore al trattamento con il solo formoterolo.

5.2 Proprietà farmacocinetiche

In studi farmacocinetici con e senza blocco con carbone, Pulmelia Elpenhaler® è stato valutato attraverso un confronto con un prodotto di combinazione per inalazione a dose fissa autorizzato alternativo contenente le stesse sostanze attive, budesonide e formoterolo, dimostrandosi equivalente sia nell'esposizione sistemica (sicurezza) che nella deposizione polmonare (efficacia). I dati ricavati *in vitro* su Pulmelia Elpenhaler® hanno evidenziato una dose inalata media pari a 380 microgrammi/11 microgrammi per una dose dichiarata di 400 microgrammi/12 microgrammi. Dopo l'inalazione della combinazione budesonide/formoterolo tramite Elpenhaler® durante studi *in vitro* sulla deposizione, la deposizione nei polmoni della budesonide era compresa tra il 31% e il 45% della dose inalata, mentre la deposizione nei polmoni del formoterolo era compresa tra il 35% e il 50% della dose inalata.

Assorbimento

La combinazione di dose fissa di budesonide e formoterolo, e i monoproducti corrispondenti hanno dimostrato di essere bioequivalenti in relazione alla esposizione sistemica rispettivamente di budesonide e formoterolo. Nonostante ciò, un leggero aumento della soppressione di cortisolo è stato osservato dopo la somministrazione della combinazione a dose fissa rispetto ai monoproducti. La differenza è considerata priva di impatto sulla sicurezza clinica.

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

I parametri farmacocinetici per le rispettive sostanze erano confrontabili dopo la somministrazione di budesonide e formoterolo in quanto monoproducti o combinazione a dose fissa. Per budesonide, l'AUC era lievemente più elevata, il tasso di assorbimento più rapido e la concentrazione di picco nel plasma più alta dopo la somministrazione della associazione fissa. Per formoterolo, la concentrazione di picco nel plasma era simile dopo la somministrazione della associazione fissa.

Studi clinici su Pulmelia Elpenhaler® hanno dimostrato che la budesonide inalata viene assorbita rapidamente e la concentrazione plasmatica massima è raggiunta entro 30 minuti dall'inalazione, e che il formoterolo inalato è anch'esso assorbito rapidamente e la concentrazione plasmatica massima viene raggiunta entro 10 minuti dall'inalazione.

Secondo la letteratura, la biodisponibilità sistemica della budesonide inalata è pari a circa il 49% della dose rilasciata, mentre la biodisponibilità sistemica del formoterolo inalato è pari a circa il 61% della dose rilasciata.

Distribuzione e biotrasformazione

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

Eliminazione

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

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

La farmacocinetica di budesonide e formoterolo in bambini e in pazienti con insufficienza renale non è nota. L'esposizione di budesonide e formoterolo può risultare aumentata in pazienti con malattia epatica.

Linearità/Non linearità

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

5.3 Dati preclinici di sicurezza

La tossicità osservata negli studi nell'animale con budesonide o formoterolo, somministrati in associazione o separatamente, è data da effetti associati ad attività farmacologica esagerata.

In studi di riproduzione animale, i corticosteroidi come budesonide hanno dimostrato di indurre malformazioni (palatoschisi, malformazioni scheletriche). Tuttavia, tali risultati sperimentali nell'animale non paiono di rilevanza nell'uomo se ci si attiene alle dosi raccomandate. Gli studi di riproduzione animale con formoterolo hanno dimostrato una certa riduzione della fertilità nei ratti maschi dopo elevata esposizione sistemica e perdite degli impianti embrionali, così come sono state osservate, ad una esposizione sistemica molto più elevata rispetto a quella raggiunta durante l'uso clinico, aumentata mortalità postnatale e riduzione del peso alla nascita. Comunque, questi risultati sperimentali nell'animale non paiono rilevanti nell'uomo.

6 INFORMAZIONI FARMACEUTICHE

6.1 Elenco degli eccipienti

Lattosio monoidrato (che contiene proteine del latte)

6.2 Incompatibilità

Non pertinente.

6.3 Periodo di validità

2 anni

6.4 Precauzioni particolari per la conservazione

Conservare a temperatura inferiore a 25 °C.

6.5 Natura e contenuto del contenitore

Un dispositivo per inalazione in plastica bicolore Elpenhaler® contenente 60 strisce di blister monodose alu-alu, confezionato in una scatola di cartone insieme al foglietto illustrativo per il paziente.

Confezione x 60 dosi: 1 dispositivo x 60 dosi

oppure

Tre dispositivi per inalazione in plastica bicolore Elpenhaler® contenenti ciascuno 60 strisce di blister monodose alu-alu, confezionati in una scatola di cartone insieme al foglietto illustrativo per il paziente.

Confezione x 180 dosi: 3 dispositivi x 60 dosi

È possibile che non tutte le confezioni siano commercializzate

6.6 Precauzioni particolari per lo smaltimento

Nessuna istruzione particolare.

7 TITOLARE DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

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

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

043403070 - "400/12 Microgrammi Polvere Per Inalazione In Contenitore Monodose" 1 Inalatore Con 60 Strip Al/Al (60 Dosi)

043403082 - "400/12 Microgrammi Polvere Per Inalazione In Contenitore Monodose" 3x1 Inalatore Con 60 Strip Al/Al (180 Dosi)

9 DATA DELLA PRIMA AUTORIZZAZIONE/ RINNOVO DELL'AUTORIZZAZIONE

06/06/2016

10 DATA DI REVISIONE DEL TESTO

Agenzia Italiana del Farmaco