

ALLEGATO I

RIASSUNTO DELLE CARATTERISTICHE DEL PRODOTTO

Medicinale non più autorizzato

1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE

Aerivio Spiromax 50 microgrammi/500 microgrammi polvere per inalazione

2. COMPOSIZIONE QUALITATIVA E QUANTITATIVA

Ogni dose preimpostata contiene 50 microgrammi di salmeterolo (sotto forma di salmeterolo xinafoato) e 500 microgrammi di fluticasone propionato.

Ogni dose erogata (la dose che fuoriesce dal boccaglio) contiene 45 microgrammi di salmeterolo (sotto forma di salmeterolo xinafoato) e 465 microgrammi di fluticasone propionato.

Eccipiente(i) con effetti noti:

Ogni dose contiene circa 10 milligrammi di lattosio (sotto forma di monoidrato).

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

3. FORMA FARMACEUTICA

Polvere per inalazione.

Polvere bianca.

Inalatore bianco con coperchio del boccaglio di colore giallo semitrasparente.

4. INFORMAZIONI CLINICHE

4.1 Indicazioni terapeutiche

Aerivio Spiromax è indicato esclusivamente negli adulti di età pari o superiore a 18 anni.

Asma

Aerivio Spiromax è indicato per il trattamento regolare di pazienti con asma di grado severo quando è opportuno l'uso di un prodotto combinato (corticosteroide inalatorio e β_2 -agonista a lunga durata d'azione):

- pazienti non adeguatamente controllati con un prodotto combinato contenente corticosteroide ad un dosaggio più basso
- oppure
- pazienti già controllati con una dose elevata di corticosteroide inalatorio e β_2 -agonista a lunga durata d'azione.

Broncopneumopatia cronica ostruttiva (BPCO)

Aerivio Spiromax è indicato per il trattamento sintomatico dei pazienti con BPCO, con valori normali previsti di FEV₁ <60% (pre-broncodilatatore) e anamnesi di esacerbazioni ripetute, che presentano sintomi significativi nonostante una regolare terapia broncodilatatoria.

4.2 Posologia e modo di somministrazione

Aerivio Spiromax è indicato esclusivamente negli adulti di età pari o superiore a 18 anni.

Aerivio Spiromax non è indicato nei bambini di età pari o inferiore ai 12 anni e negli adolescenti di età compresa tra 13 e 17 anni.

Posologia

Via di somministrazione: Uso inalatorio

I pazienti devono essere istruiti ad usare Aerivio Spiromax ogni giorno al fine di ottenere il massimo del beneficio, anche in assenza di sintomi.

I pazienti devono essere visitati regolarmente dal medico in modo che il dosaggio dell'inalatore di salmeterolo/fluticasone propionato sia sempre ottimale e venga modificato esclusivamente su consiglio del medico. **La dose deve essere titolata fino alla dose più bassa che consente di mantenere un efficace controllo dei sintomi.** Aerivio Spiromax non è disponibile in commercio a dosaggi inferiori a 50/500 microgrammi. Quando è opportuno titolare la dose ad un dosaggio inferiore non disponibile per Aerivio Spiromax, occorre passare ad una combinazione a dose fissa di salmeterolo e fluticasone propionato alternativa contenente una dose inferiore del corticosteroide inalatorio.

I pazienti devono ricevere un dosaggio dell'inalatore di salmeterolo/fluticasone propionato contenente la dose di fluticasone propionato idonea alla severità della malattia. Aerivio Spiromax è idoneo esclusivamente per il trattamento di pazienti con asma di grado severo. Se un paziente necessita di dosi non comprese nel regime raccomandato, devono essere prescritte dosi idonee del β_2 -agonista e/o del corticosteroide.

Dosi raccomandate:

Asma

Adulti di età pari o superiore a 18 anni.

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

Quando l'asma è sotto controllo occorre rivalutare il trattamento e considerare l'opportunità di passare a una combinazione a dose fissa di salmeterolo e fluticasone propionato alternativa contenente una dose inferiore del corticosteroide inalatorio ed infine al solo corticosteroide inalatorio. È importante controllare regolarmente i pazienti dopo il passaggio ad un trattamento a dosi inferiori.

In confronto al solo fluticasone propionato inalatorio utilizzato come terapia di mantenimento iniziale, non è stato evidenziato un beneficio evidente in caso di assenza di uno o due criteri di severità. In generale, i corticosteroidi inalatori restano il trattamento di prima linea per la maggior parte dei pazienti.

Aerivio Spiromax è destinato esclusivamente al trattamento di pazienti con asma di grado severo. Non deve essere usato per il trattamento di pazienti con asma di grado lieve o moderato o per l'inizio del trattamento nei pazienti con asma di grado severo, a meno che non sia già stata stabilita la necessità di una dose così elevata di corticosteroide insieme ad un β_2 -agonista a lunga durata.

Aerivio Spiromax non è destinato al trattamento dell'asma quando è necessaria per la prima volta una combinazione a dose fissa di salmeterolo e fluticasone propionato. I pazienti devono iniziare il trattamento con una combinazione a dose fissa contenente una dose più bassa di corticosteroide e, successivamente, passare ad una dose di corticosteroide progressivamente maggiore fino a che l'asma non sia sotto controllo. Quando l'asma è sotto controllo, i pazienti devono essere visitati regolarmente e la dose del corticosteroide inalatorio va ridotta progressivamente nella misura idonea a mantenere il controllo della malattia.

Nei pazienti con asma di grado severo si raccomanda di stabilire la dose idonea del corticosteroide inalatorio prima di usare qualsiasi combinazione a dose fissa.

Popolazione pediatrica

L'uso di Aerivio Spiromax non è raccomandato nei bambini di età pari o inferiore ai 12 anni e negli adolescenti di età compresa tra 13 e 17 anni. La sicurezza e l'efficacia di Aerivio Spiromax nei bambini e negli adolescenti di età inferiore ai 18 anni non sono state stabilite.

Non ci sono dati disponibili.

BPCO

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

Categorie particolari di pazienti

Non è necessario modificare la dose nei pazienti anziani o in quelli con compromissione renale.

Non sono disponibili dati sull'uso di Aerivio Spiromax in pazienti con compromissione epatica.

Modo di somministrazione/Istruzioni per l'uso

Il dispositivo Spiromax è un inalatore attivato dal respiro e regolato dal flusso inspiratorio, per cui i principi attivi vengono rilasciati nelle vie respiratorie quando il paziente inala attraverso il boccaglio. È stato dimostrato che i pazienti con asma di grado severo e BPCO erano in grado di generare una velocità di flusso inspiratorio sufficiente a consentire l'erogazione della dose terapeutica necessaria nei polmoni quando inspiravano con forza attraverso il dispositivo Spiromax (vedere anche paragrafo 5.1 – ultimi cinque capoversi).

Addestramento necessario

Affinchè il trattamento risulti efficace, Aerivio Spiromax deve essere utilizzato correttamente. Pertanto, i pazienti devono essere istruiti a leggere con attenzione il foglio illustrativo e a seguire le istruzioni per l'uso in esso contenute. I pazienti devono essere addestrati all'uso di Aerivio Spiromax dall'operatore sanitario prescrittore. Questo per assicurarsi che abbiano compreso come utilizzare correttamente l'inalatore, e che abbiano anche compreso la necessità di inspirare con forza durante l'inalazione per ricevere la dose necessaria. Per un dosaggio ottimale è importante inalare con forza.

L'uso di Aerivio Spiromax consiste di tre semplici fasi descritte di seguito: aprire, respirare e chiudere.

Aprire: tenere Spiromax con il coperchio del boccaglio in basso ed aprire il coperchio del boccaglio ripiegandolo in basso fino a che non sarà completamente aperto, cioè fino a sentire uno scatto.

Respirare: espirare lentamente (il più a fondo possibile). Non respirare attraverso l'inalatore. Posizionare il boccaglio tra i denti con le labbra chiuse intorno a esso, non mordere il boccaglio dell'inalatore. Inspirare **con forza** e profondamente attraverso il boccaglio. Togliere il dispositivo Spiromax dalla bocca e trattenere il respiro per 10 secondi o il più a lungo possibile.

Chiudere: espirare lentamente e chiudere il coperchio del boccaglio.

I pazienti non devono mai bloccare le prese d'aria o espirare attraverso il dispositivo Spiromax quando si preparano alla fase di "respirazione". Non è necessario agitare l'inalatore prima dell'uso.

I pazienti devono anche essere istruiti a sciacquarsi la bocca con acqua e a sputarla via e/o a lavarsi i denti dopo l'inalazione (vedere paragrafo 4.4).

Con l'uso di Aerivio Spiromax si può avvertire un sapore in bocca dovuto all'eccipiente lattosio.

4.3 Controindicazioni

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

4.4 Avvertenze speciali e precauzioni d'impiego

Asma

L'uso di Aerivio Spiromax è destinato esclusivamente ai pazienti con asma di grado severo. Non deve essere usato per il trattamento dei sintomi acuti dell'asma, per i quali è necessario un broncodilatatore a rapida e breve durata d'azione. I pazienti devono essere istruiti a tenere sempre a portata di mano l'inalatore da usare in caso di crisi asmatica acuta.

I pazienti non devono iniziare l'uso di Aerivio Spiromax durante un'esacerbazione o in caso di peggioramento significativo o deterioramento acuto dell'asma.

Durante il trattamento con Aerivio Spiromax possono manifestarsi eventi avversi gravi correlati all'asma ed esacerbazioni. I pazienti vanno istruiti a proseguire il trattamento, ma a rivolgersi al medico se i sintomi dell'asma rimangono incontrollati o peggiorano dopo l'inizio del trattamento con Aerivio Spiromax.

Un aumento del fabbisogno di medicinali sintomatici (broncodilatatori a breve durata d'azione) o una risposta ridotta ai medicinali sintomatici, indicano un deterioramento del controllo dell'asma e, in tal caso, i pazienti devono essere visitati da un medico.

Un improvviso e progressivo deterioramento del controllo dell'asma è potenzialmente fatale, e il paziente necessita di un controllo medico urgente. Va preso in considerazione un aumento della terapia con corticosteroidi.

Quando i sintomi dell'asma sono sotto controllo, può essere valutata una graduale riduzione della dose del corticosteroide inalatorio, per cui occorre passare ad una combinazione a dose fissa di salmeterolo e fluticasone propionato alternativa contenente una dose più bassa del corticosteroide inalatorio. È importante controllare regolarmente i pazienti dopo il passaggio ad un trattamento a dosi inferiori. Deve essere usata la dose più bassa del corticosteroide inalatorio.

BPCO

Nei pazienti con BPCO che presentano esacerbazioni è in genere indicato il trattamento con corticosteroidi sistemici; pertanto, i pazienti vanno istruiti a rivolgersi al medico se i sintomi peggiorano con Aerivio Spiromax.

Termine della terapia

A causa del rischio di esacerbazione, il trattamento con Aerivio Spiromax non deve essere interrotto improvvisamente nei pazienti asmatici. La terapia va ridotta gradualmente sotto supervisione medica. Anche nei pazienti con BPCO l'interruzione della terapia può essere associata a scompenso sintomatico e deve essere eseguita sotto controllo medico.

Cautela in caso di particolari malattie

Aerivio Spiromax deve essere usato con cautela nei pazienti con tubercolosi polmonare attiva o quiescente e infezioni micotiche, virali o di altro tipo delle vie respiratorie. Se indicato, va avviato tempestivamente un trattamento idoneo.

Raramente, Aerivio Spiromax a dosi terapeutiche elevate può indurre aritmie cardiache come tachicardia sopraventricolare, extrasistoli e fibrillazione atriale e una lieve riduzione transitoria del potassio sierico. Aerivio Spiromax deve essere usato con prudenza nei pazienti con disturbi cardiovascolari severi o anomalie del ritmo cardiaco e nei pazienti con diabete mellito, tireotossicosi, ipokaliemia non corretta o nei pazienti predisposti a bassi livelli sierici di potassio.

Molto raramente sono stati segnalati casi di aumento dei livelli glicemici (vedere paragrafo 4.8) e questo va tenuto in considerazione in caso di prescrizione a pazienti con anamnesi di diabete mellito.

Broncospasmo paradossso

Dopo la somministrazione può manifestarsi un broncospasmo paradossale, con aumento immediato del respiro sibilante e della dispnea. Il broncospasmo paradossale risponde ad un broncodilatatore ad azione rapida e va trattato immediatamente. L'uso di Aerivio Spiromax deve essere interrotto immediatamente, il paziente deve essere visitato e, se necessario, va iniziata una terapia alternativa.

Agonisti dei beta-2-adrenorecettori

Sono stati segnalati gli effetti farmacologici del trattamento con β_2 -agonisti, quali tremore, palpitazioni e cefalea, che però sono tendenzialmente transitori e si riducono nel corso di una terapia regolare.

Effetti sistemici

Con qualsiasi corticosteroide inalatorio possono manifestarsi effetti sistemici, in particolare in caso di dosi elevate prescritte per periodi prolungati. Questi effetti sono molto meno probabili che in caso di trattamento con corticosteroidi orali. I possibili effetti sistemici comprendono la sindrome di Cushing, manifestazioni cushingoidi, soppressione surrenalica, ridotta densità minerale ossea, cataratta e glaucoma e, più raramente, una serie di effetti psicologici o comportamentali comprendenti iperattività psicomotoria, disturbi del sonno, ansia, depressione o aggressività (in particolare nei bambini) (per le informazioni sugli effetti sistemici dei corticosteroidi inalatori nei bambini e negli adolescenti, vedere più avanti al sottoparagrafo "Popolazione pediatrica"). **È quindi importante che i pazienti vengano visitati regolarmente e che la dose del corticosteroide inalatorio venga ridotta fino alla dose più bassa che consente di mantenere un efficace controllo dell'asma.**

Disturbi visivi

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

Funzione surrenalica

Il trattamento prolungato dei pazienti con dosi elevate di corticosteroidi inalatori può determinare soppressione surrenalica e crisi surrenalica acuta. Casi molto rari di soppressione surrenalica e crisi surrenalica acuta sono stati descritti anche con dosi di fluticasone propionato comprese tra 500 e meno di 1.000 microgrammi. Le situazioni potenzialmente in grado di scatenare una crisi surrenalica acuta comprendono traumi, interventi chirurgici, infezioni o qualsiasi rapida riduzione della dose. I sintomi sono in genere vaghi e possono comprendere anoressia, dolore addominale, perdita di peso, stanchezza, cefalea, nausea, vomito, ipotensione, ridotto livello di coscienza, ipoglicemia e convulsioni. Una copertura aggiuntiva con corticosteroidi sistemici va presa in considerazione nei periodi di stress o in caso di interventi chirurgici elettivi.

I benefici della terapia con fluticasone propionato inalatorio dovrebbero ridurre al minimo il fabbisogno di steroidi orali, ma i pazienti provenienti da un trattamento con steroidi orali possono ancora essere a rischio di compromissione della riserva surrenalica per un tempo considerevole. Pertanto, questi pazienti vanno trattati con particolare attenzione e la funzione adrenocorticale va controllata regolarmente. Anche i pazienti che in passato hanno richiesto una terapia corticosteroide di emergenza a dosi elevate possono essere a rischio. Questa possibilità di compromissione residua va sempre considerata in situazioni di emergenza ed elettive che verosimilmente generano stress, e deve essere valutato un trattamento adeguato con corticosteroidi. Prima di procedure elettive, l'entità della compromissione surrenale può richiedere una valutazione specialistica.

Interazione con altri medicinali

Ritonavir può aumentare in misura considerevole la concentrazione plasmatica di fluticasone propionato. Pertanto, l'uso concomitante deve essere evitato, a meno che il potenziale beneficio per il paziente non superi il rischio di effetti indesiderati del corticosteroide sistemico. Esiste anche un rischio aumentato di effetti indesiderati sistemici in caso di associazione di fluticasone propionato con altri inibitori potenti del CYP3A (vedere paragrafo 4.5).

L'uso concomitante di ketoconazolo sistemico aumenta in misura significativa l'esposizione sistemica a salmeterolo. Ciò può determinare un aumento dell'incidenza di effetti sistemici (ad es. prolungamento dell'intervallo QTc e palpitazioni). Il trattamento concomitante con ketoconazolo o altri inibitori potenti del CYP3A4 deve essere quindi evitato, a meno che i benefici non superino il rischio potenzialmente aumentato di effetti indesiderati sistemici del trattamento con salmeterolo (vedere paragrafo 4.5).

Infezioni delle vie respiratorie

È stato segnalato un aumento di infezioni delle vie respiratorie inferiori (in particolare polmonite e bronchite) nello studio TORCH in pazienti con BPCO che ricevevano salmeterolo/fluticasone propionato 50/500 microgrammi due volte al giorno comparati verso placebo, e anche negli studi SCO40043 e SCO100250, volti a confrontare una dose più bassa di salmeterolo/fluticasone propionato 50/250 microgrammi due volte al giorno (una dose non approvata per la BPCO) con solo salmeterolo 50 microgrammi due volte al giorno (vedere paragrafo 4.8 e paragrafo 5.1). In tutti gli studi è stata osservata un'incidenza simile di polmonite nel gruppo salmeterolo/fluticasone propionato. Nello studio TORCH, i pazienti anziani, i pazienti con basso indice di massa corporea (<25 kg/m²) e i pazienti con malattia molto severa (FEV₁ previsto <30%) erano maggiormente a rischio di polmonite, indipendentemente dal trattamento.

I medici devono restare vigili in merito al possibile sviluppo di polmonite e altre infezioni delle vie respiratorie inferiori nei pazienti con BPCO, in quanto le manifestazioni cliniche di tali infezioni e dell'esacerbazione sono spesso sovrapposte. Se un paziente con BPCO severa ha presentato polmonite, il trattamento con Aerivio Spiromax va riconsiderato.

Polmonite nei pazienti con BPCO

Nei pazienti con BPCO trattati con corticosteroidi inalatori è stato osservato un aumento dell'incidenza di polmonite, compresi casi di polmonite per cui è stato necessario il ricovero in ospedale. Esiste una certa evidenza di rischio aumentato di polmonite con l'aumento della dose dello steroide, ma questa evenienza non è stata dimostrata definitivamente in tutti gli studi.

Non vi è alcuna evidenza clinica definitiva di differenze intra-classe nell'entità del rischio di polmonite tra i corticosteroidi inalatori.

I medici devono restare vigili in merito al possibile sviluppo di polmonite nei pazienti con BPCO, in quanto le manifestazioni cliniche di tali infezioni e i sintomi delle esacerbazioni della BPCO si sovrappongono. Se un paziente con BPCO severa ha presentato polmonite, il trattamento con Aerivio Spiromax va rivalutato.

I fattori di rischio per la polmonite nei pazienti con BPCO comprendono il fumo, l'età avanzata, un basso indice di massa corporea (*body mass index*, BMI) e la BPCO severa.

Popolazioni etniche

I dati ottenuti in un ampio studio clinico (*Salmeterol Multi-Center Asthma Research Trial*, SMART) hanno suggerito che i pazienti afroamericani presentano un rischio maggiore di eventi gravi correlati all'apparato respiratorio o di decesso quando sono in trattamento con salmeterolo rispetto al placebo (vedere paragrafo 5.1). Non è noto se ciò sia dovuto a fattori farmacogenetici o di altro tipo. I pazienti di origine africana nera o afro-caraibica vanno quindi istruiti a proseguire il trattamento, ma a rivolgersi a un medico se i sintomi dell'asma rimangono incontrollati o peggiorano durante l'uso di Aerivio Spiromax.

Popolazione pediatrica

L'uso di Aerivio Spiromax non è indicato nei bambini e negli adolescenti di età inferiore ai 18 anni (vedere paragrafo 4.2). Tuttavia, occorre ricordare che i bambini e gli adolescenti di età inferiore ai 16 anni che assumono dosi elevate di fluticasone propionato (in genere ≥1.000 microgrammi/die) possono essere particolarmente a rischio. Possono manifestarsi effetti sistemici, in particolare a dosi elevate prescritte per periodi prolungati. I possibili effetti sistemici comprendono la sindrome di Cushing, manifestazioni cushingoidi, soppressione surrenalica, crisi surrenalica acuta e ritardo della crescita nei bambini e negli adolescenti e, più raramente, una serie di effetti psicologici o comportamentali comprendenti iperattività psicomotoria, disturbi del sonno, ansia, depressione o aggressione. Va presa in considerazione l'opportunità di

indirizzare il bambino o l'adolescente ad uno pneumologo pediatrico. Si raccomanda di controllare regolarmente l'altezza nei bambini che ricevono un trattamento prolungato con corticosteroidi inalatori. La dose del corticosteroide inalatorio va sempre ridotta fino alla dose più bassa che consente di mantenere un controllo efficace dell'asma.

Infezioni orali

A causa della presenza di fluticasone propionato, alcuni pazienti possono manifestare raucedine e candidiasi (mughetto) della bocca e della gola e, raramente, dell'esofago. Sia la raucedine che l'incidenza della candidiasi della bocca e della gola possono essere ridotte risciacquando la bocca con acqua e sputandola via e/o lavandosi i denti dopo l'uso del medicinale. La candidiasi sintomatica della bocca e della gola può essere trattata con una terapia antimicotica locale mentre si prosegue il trattamento con Aerivio Spiromax.

Eccipienti

Questo medicinale contiene lattosio. I pazienti con severa intolleranza al lattosio devono usare questo medicinale con cautela, mentre quelli affetti da rari problemi ereditari di intolleranza al galattosio, da deficit di Lapp lattasi o da malassorbimento di glucosio-galattosio non devono assumere questo medicinale. L'eccipiente lattosio può contenere piccole quantità di proteine del latte, che possono causare reazioni allergiche nelle persone con severa ipersensibilità o allergia alle proteine del latte.

4.5 Interazioni con altri medicinali ed altre forme d'interazione

I bloccanti beta-adrenergici possono ridurre o antagonizzare l'effetto di salmeterolo. I β -bloccanti sia non selettivi che selettivi devono essere evitati, a meno che non vi siano valide ragioni per il loro uso. La terapia con β_2 -agonisti può indurre un'ipokaliemia potenzialmente grave. Si consiglia particolare cautela in caso di asma acuta di grado severo, perché questo effetto può essere potenziato dal trattamento concomitante con derivati xantini, steroidi e diuretici.

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

Salmeterolo

Inibitori potenti del CYP3A4

La co-somministrazione di ketoconazolo (400 mg per via orale una volta al giorno) e salmeterolo (50 microgrammi per via inalatoria due volte al giorno) in 15 soggetti sani per 7 giorni ha determinato un aumento significativo dell'esposizione plasmatica a salmeterolo (1,4 volte per C_{max} e 15 volte per AUC). Ciò può determinare un aumento dell'incidenza di altri effetti sistemici del trattamento con salmeterolo (ad es. prolungamento dell'intervallo QTc e palpitazioni) rispetto al trattamento con solo salmeterolo o solo ketoconazolo (vedere paragrafo 4.4).

Non sono stati osservati effetti clinicamente significativi sulla pressione arteriosa, sulla frequenza cardiaca, sulla glicemia e sui livelli ematici di potassio. La co-somministrazione con ketoconazolo non ha aumentato l'emivita di eliminazione di salmeterolo o l'accumulo di salmeterolo in caso di somministrazione ripetuta.

La co-somministrazione di ketoconazolo deve essere evitata, a meno che i benefici non superino il rischio potenzialmente aumentato di effetti sistemici del trattamento con salmeterolo. È probabile un rischio simile di interazioni con altri inibitori potenti del CYP3A4 (ad es. itraconazolo, telitromicina, ritonavir).

Inibitori moderati del CYP 3A4

La co-somministrazione di eritromicina (500 mg per via orale tre volte al giorno) e salmeterolo (50 microgrammi per via inalatoria due volte al giorno) in 15 soggetti sani per 6 giorni ha determinato un aumento lieve ma non statisticamente significativo dell'esposizione a salmeterolo (1,4 volte per C_{max} e 1,2 volte per AUC). La co-somministrazione con eritromicina non è stata associata ad alcun effetto avverso grave.

Fluticasone propionato

Normalmente, le concentrazioni plasmatiche di fluticasone propionato dopo la somministrazione per via inalatoria sono basse, a causa dell'esteso metabolismo di primo passaggio e dell'elevata clearance sistemica

mediata dal citocromo P450 3A4 a livello intestinale ed epatico. Sono quindi improbabili interazioni farmacologiche clinicamente significative mediate da fluticasone propionato.

In uno studio d'interazione condotto in soggetti sani trattati con fluticasone propionato intranasale, ritonavir (un inibitore molto potente del citocromo P450 3A4) 100 mg due volte al giorno ha aumentato di diverse centinaia di volte le concentrazioni plasmatiche di fluticasone propionato, con conseguente riduzione marcata delle concentrazioni sieriche di cortisolo. Per fluticasone propionato somministrato per via inalatoria non sono disponibili informazioni su questa interazione, ma è atteso un aumento marcato dei livelli plasmatici di fluticasone propionato. Sono stati segnalati casi di sindrome di Cushing e soppressione surrenalica. L'associazione deve essere evitata, a meno che il beneficio non superi il rischio aumentato di effetti indesiderati sistemici del glucocorticoide.

In un piccolo studio condotto in volontari sani, ketoconazolo, un inibitore leggermente meno potente del CYP3A, ha aumentato del 150% l'esposizione a fluticasone propionato dopo una singola inalazione. Ciò ha determinato una riduzione più marcata del cortisolo plasmatico rispetto al solo fluticasone propionato. Si ritiene che anche il trattamento concomitante con altri inibitori potenti di CYP3A, come itraconazolo, e inibitori moderati di CYP3A, come eritromicina, aumenti l'esposizione sistemica a fluticasone propionato e il rischio di effetti indesiderati sistemici. Si raccomanda cautela, e il trattamento a lungo termine con medicinali di questo tipo va possibilmente evitato.

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.

4.6 Fertilità, gravidanza e allattamento

Gravidanza

Un moderato numero di dati in donne in gravidanza (tra 300 e 1.000 gravidanze esposte) indica che salmeterolo e fluticasone propionato non causano malformazioni o tossicità fetale/neonatale. Gli studi sugli animali hanno mostrato una tossicità riproduttiva dopo somministrazione di agonisti dei β_2 -adrenorecettori e glucocorticosteroidi (vedere paragrafo 5.3).

La somministrazione di Aerivio Spiromax a donne in gravidanza va presa in considerazione solo se il beneficio atteso per la madre supera qualsiasi possibile rischio per il feto.

Nel trattamento di donne in gravidanza va usata la più bassa dose efficace di fluticasone propionato che consente di mantenere un controllo adeguato dell'asma.

Allattamento

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

Gli studi hanno evidenziato che salmeterolo e fluticasone propionato, e i loro metaboliti, sono escreti nel latte dei ratti che allattano.

Il rischio per i neonati/lattanti allattati al seno non può essere escluso. Deve essere presa la decisione se interrompere l'allattamento o interrompere la terapia con Aerivio Spiromax tenendo in considerazione il beneficio dell'allattamento per il bambino e il beneficio della terapia per la donna.

Fertilità

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

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

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

4.8 Effetti indesiderati

Riassunto del profilo di sicurezza

Poiché Aerivio Spiromax contiene salmeterolo e fluticasone propionato, si prevedono reazioni avverse dello stesso tipo e severità di quelle associate a ciascuno dei due principi attivi. In seguito a co-somministrazione dei due principi attivi, non vi è alcuna incidenza di eventi avversi aggiuntivi.

Le reazioni avverse associate a salmeterolo/fluticasone propionato sono elencate di seguito in base alla classificazione per sistemi e organi e alla frequenza. Le frequenze sono definite come segue: 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 non nota (la frequenza non può essere definita sulla base dei dati disponibili). Le frequenze sono basate sui dati degli studi clinici. L'incidenza con placebo non è stata considerata.

Classificazione per sistemi e organi	Reazione avversa	Frequenza
Infezioni ed infestazioni	Candidiasi della bocca e della gola	Comune
	Polmonite (in pazienti con BPCO)	Comune ^{1,3,5}
	Bronchite	Comune ^{1,3}
	Candidiasi esofagea	Raro
Disturbi del sistema immunitario	Reazioni di ipersensibilità con le seguenti manifestazioni:	
	Reazioni di ipersensibilità cutanee	Non comune
	Angioedema (soprattutto edema facciale e orofaringeo)	Raro
	Sintomi respiratori (dispnea)	Non comune
	Sintomi respiratori (broncospasmo)	Raro
Reazioni anafilattiche comprendenti shock anafilattico	Raro	
Patologie endocrine	Sindrome di Cushing, manifestazioni cushingoidi, soppressione surrenale, ritardo di crescita nei bambini e negli adolescenti, ridotta densità minerale ossea	Raro ⁴
Disturbi del metabolismo e della nutrizione	Ipokaliemia	Comune ³
	Iperglicemia	Non comune ⁴
Disturbi psichiatrici	Ansia	Non comune
	Disturbi del sonno	Non comune
	Alterazioni comportamentali comprendenti iperattività psicomotoria e irritabilità (prevalentemente nei	Raro

Classificazione per sistemi e organi	Reazione avversa	Frequenza
	bambini) Depressione, aggressione (prevalentemente nei bambini)	Non nota
Patologie del sistema nervoso	Cefalea Tremore	Molto comune ¹ Non comune
Patologie dell'occhio	Cataratta Glaucoma Visione, offuscata (vedere anche il paragrafo 4.4)	Non comune Raro ⁴ Non nota
Patologie cardiache	Palpitazioni Tachicardia Aritmie cardiache (comprendenti tachicardia sopraventricolare ed extrasistoli). Fibrillazione atriale Angina pectoris	Non comune Non comune Raro Non comune Non comune
Patologie respiratorie, toraciche e mediastiniche	Nasofaringite Irritazione della gola Raucedine/disfonia Sinusite Broncospasmo paradossico	Molto comune ^{2,3} Comune Comune Comune ^{1,3} Raro ⁴
Patologie della cute e del tessuto sottocutaneo	Contusioni	Comune ^{1,3}
Patologie del sistema muscoloscheletrico e del tessuto connettivo	Crampi muscolari Fratture traumatiche Artralgia Mialgia	Comune Comune ^{1,3} Comune Comune

1. Segnalato comunemente con placebo
2. Segnalato molto comunemente con placebo
3. Segnalato in 3 anni in uno studio sulla BPCO
4. Vedere paragrafo 4.4
5. Vedere paragrafo 5.1

Descrizione di reazioni avverse selezionate

Sono stati segnalati gli effetti farmacologici del trattamento con β_2 -agonisti, quali tremore, palpitazioni e cefalea, che però sono tendenzialmente transitori e si riducono nel corso di una terapia regolare.

Dopo la somministrazione può manifestarsi un broncospasmo paradossale, con aumento immediato del respiro sibilante e della dispnea. Il broncospasmo paradossale risponde ad un broncodilatatore ad azione rapida e va trattato immediatamente. L'uso di Aerivio Spiromax deve essere interrotto immediatamente, il paziente deve essere visitato e, se necessario, va iniziata una terapia alternativa.

A causa della presenza di fluticasone propionato, in alcuni pazienti possono manifestarsi raucedine e candidiasi (mughetto) della bocca e della gola. Sia la raucedine che l'incidenza della candidiasi della bocca e della gola possono essere ridotte sciacquando la bocca con acqua e sputandola via e/o lavandosi i denti dopo l'uso del medicinale. La candidiasi sintomatica della bocca e della gola può essere trattata con una terapia antimicotica locale proseguendo il trattamento con Aerivio Spiromax.

Popolazione pediatrica

L'uso di Aerivio Spiromax non è indicato nei bambini e negli adolescenti di età inferiore ai 18 anni (vedere paragrafo 4.2). I possibili effetti sistemici in questa fascia d'età comprendono la sindrome di Cushing, manifestazioni cushingoidi, soppressione surrenalica e ritardo della crescita nei bambini e negli adolescenti (vedere paragrafo 4.4). I bambini possono anche manifestare ansia, disturbi del sonno e alterazioni comportamentali comprendenti iperattività e irritabilità.

Segnalazione delle reazioni avverse sospette

La segnalazione delle reazioni avverse sospette che si verificano dopo l'autorizzazione del medicinale è importante, in quanto permette un monitoraggio continuo del rapporto beneficio/rischio del medicinale. Agli operatori sanitari è richiesto di segnalare qualsiasi reazione avversa sospetta tramite il sistema nazionale di segnalazione riportato nell'[allegato V](#).

4.9 Sovradosaggio

Non sono disponibili dati da studi clinici sul sovradosaggio con Aerivio Spiromax, ma di seguito sono riportati i dati relativi al sovradosaggio dei due principi attivi:

Salmeterolo

I segni e i sintomi del sovradosaggio di salmeterolo sono capogiro, aumento della pressione sistolica, tremore, cefalea e tachicardia. Se la terapia con Aerivio Spiromax deve essere interrotta a causa di un sovradosaggio del β -agonista contenuto nel medicinale, va presa in considerazione un'adeguata terapia steroidea sostitutiva. Inoltre, può manifestarsi ipokaliemia e quindi vanno monitorati i livelli sierici di potassio. Va presa in considerazione la somministrazione addizionale di potassio.

Fluticasone propionato

Sovradosaggio acuto: l'inalazione acuta di dosi di fluticasone propionato superiori a quelle raccomandate può determinare una temporanea soppressione della funzione surrenalica. Non sono necessarie misure di emergenza in quanto la funzione surrenalica si normalizza entro pochi giorni, come verificato tramite misurazioni del cortisolo plasmatico.

Sovradosaggio cronico: la riserva surrenalica va monitorata e può essere necessario il trattamento con un corticosteroide sistemico. Dopo la stabilizzazione, il trattamento deve proseguire con un corticosteroide inalatorio alla dose raccomandata. Vedere paragrafo 4.4: "Funzione surrenalica".

Nei casi di sovradosaggio acuto e cronico di fluticasone propionato, la terapia con Aerivio Spiromax deve proseguire con una dose idonea a mantenere il controllo dei sintomi.

5. PROPRIETÀ FARMACOLOGICHE

5.1 Proprietà farmacodinamiche

Categoria farmacoterapeutica: farmaci per le malattie ostruttive delle vie respiratorie, adrenergici in associazione con corticosteroidi o altri farmaci, esclusi anticolinergici, codice ATC: R03AK06

Meccanismo d'azione ed effetti farmacodinamici

Aerivio Spiromax contiene salmeterolo e fluticasone propionato, che presentano diversi modi d'azione. Il rispettivo meccanismo d'azione dei due principi attivi è discusso di seguito.

Salmeterolo:

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

Salmeterolo produce una broncodilatazione di maggiore durata, fino a 12 ore, rispetto a quella ottenuta con le dosi raccomandate dei β_2 -agonisti convenzionali a breve durata d'azione.

Fluticasone propionato:

Fluticasone propionato somministrato per via inalatoria alle dosi raccomandate è dotato di attività antinfiammatoria glucocorticoide a livello polmonare, con conseguente riduzione dei sintomi e delle esacerbazioni dell'asma e meno effetti avversi rispetto a quelli osservati in seguito alla somministrazione sistemica di corticosteroidi.

Efficacia e sicurezza clinica

Gli studi descritti di seguito (GOAL, TORCH e SMART) sono stati condotti con questa stessa combinazione a dose fissa, salmeterolo xinafoato e fluticasone propionato, ma riguardavano un medicinale autorizzato in precedenza; gli studi descritti non sono stati condotti con Aerivio Spiromax.

Salmeterolo/fluticasone propionato – studi clinici sull'asma

Uno studio di dodici mesi (*Gaining Optimal Asthma Control*, GOAL), condotto in 3.416 pazienti adulti e adolescenti con asma persistente, ha confrontato la sicurezza e l'efficacia di salmeterolo/fluticasone propionato con il solo corticosteroide inalatorio (fluticasone propionato) per stabilire se venivano raggiunti gli obiettivi della gestione dell'asma. Il trattamento è stato aumentato gradualmente ogni 12 settimane fino al raggiungimento del ****controllo totale** o della dose più elevata del medicinale in studio. Lo studio GOAL ha evidenziato che un numero maggiore di pazienti trattati con salmeterolo/fluticasone propionato ha raggiunto il controllo dell'asma rispetto ai pazienti trattati con solo corticosteroide inalatorio (*inhaled corticosteroid*, ICS) e che tale controllo è stato ottenuto con una dose più bassa di corticosteroide.

*Un buon controllo dell'asma è stato raggiunto più rapidamente con salmeterolo/fluticasone propionato rispetto al solo ICS. Il tempo di trattamento necessario affinché il 50% dei soggetti raggiungesse una prima settimana individuale con un *buon controllo* è stato di 16 giorni per salmeterolo/fluticasone propionato, rispetto a 37 giorni per il gruppo ICS. Nel sottogruppo di asmatici *naïve* agli steroidi, il tempo necessario al raggiungimento di una settimana individuale con un *buon controllo* è stato di 16 giorni nel trattamento con salmeterolo/fluticasone propionato rispetto a 23 giorni dopo trattamento con ICS.

I risultati complessivi dello studio hanno evidenziato:

Percentuale di pazienti che hanno raggiunto un *buon controllo (BC) e un **controllo totale (CT) dell'asma in 12 mesi				
Trattamento pre-studio	Salmeterolo/FP		FP	
	BC	CT	BC	CT
Senza ICS (solo SABA)	78%	50%	70%	40%
Dose bassa di ICS (≤ 500 microgrammi di BDP o equivalente/die)	75%	44%	60%	28%

Dose media di ICS (da >500 a 1.000 microgrammi di BDP o equivalente/die)	62%	29%	47%	16%
Risultati raggruppati dei 3 livelli di trattamento	71%	41%	59%	28%

*Buon controllo dell'asma: 2 giorni o meno con punteggio dei sintomi maggiore di 1 (punteggio dei sintomi pari a 1 definito come "sintomi per un singolo periodo nell'arco della giornata"), uso di SABA per 2 giorni o meno e in 4 occasioni/settimana o meno, picco di flusso espiratorio mattutino previsto pari o superiore all'80%, assenza di risvegli notturni, assenza di esacerbazioni e assenza di effetti indesiderati che rendono necessaria una modifica della terapia.

**Controllo totale dell'asma: assenza di sintomi, nessun uso di SABA, picco di flusso espiratorio mattutino previsto pari o superiore all'80%, assenza di risvegli notturni, assenza di esacerbazioni e assenza di effetti indesiderati che rendono necessaria una modifica della terapia.

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

In uno studio in doppio cieco, randomizzato, a gruppi paralleli, condotto in 318 pazienti con asma persistente di età ≥ 18 anni, sono state valutate la sicurezza e la tollerabilità della somministrazione di due inalazioni due volte al giorno (dose doppia) di salmeterolo/fluticasone propionato per due settimane. Lo studio ha evidenziato che la doppia inalazione di ogni dosaggio di salmeterolo/fluticasone propionato per un massimo di 14 giorni ha indotto un lieve aumento degli eventi avversi correlati al β -agonista (tremore - 1 paziente [1%] vs 0, palpazioni - 6 [3%] vs 1 [$<1\%$], crampi muscolari - 6 [3%] vs 1 [$<1\%$]) e un'incidenza simile di eventi avversi correlati al corticosteroide inalatorio (ad es. candidiasi orale - 6 [6%] vs 16 [8%], raucedine - 2 [2%] vs 4 [2%]) rispetto ad una sola inalazione due volte al giorno. Il lieve aumento degli eventi avversi correlati al β -agonista va tenuto in considerazione qualora il medico valuti l'opportunità di raddoppiare la dose di salmeterolo/fluticasone propionato in pazienti adulti che richiedono una terapia aggiuntiva con corticosteroidi inalatori a breve termine (fino a 14 giorni).

Salmeterolo/fluticasone propionato – studi clinici sulla BPCO

TORCH è stato uno studio di 3 anni volto a valutare l'effetto del trattamento con salmeterolo/fluticasone propionato polvere per inalazione 50/500 microgrammi due volte al giorno, salmeterolo polvere per inalazione 50 microgrammi due volte al giorno, fluticasone propionato (FP) polvere per inalazione 500 microgrammi due volte al giorno o placebo sulla mortalità per tutte le cause nei pazienti con BPCO. I pazienti con BPCO e con un FEV₁ al basale (pre-broncodilatatore) $<60\%$ rispetto al valore normale previsto sono stati randomizzati al trattamento in doppio cieco. Durante lo studio, i pazienti potevano proseguire la terapia abituale per la BPCO, ad eccezione di altri corticosteroidi inalatori, broncodilatatori a lunga durata d'azione e corticosteroidi sistemici a lungo termine. La sopravvivenza a 3 anni è stata determinata in tutti i pazienti, indipendentemente dall'interruzione del farmaco in studio. L'endpoint primario era la riduzione della mortalità per tutte le cause a 3 anni per salmeterolo/fluticasone propionato vs placebo.

	Placebo N = 1.524	Salmeterolo 50 N = 1.521	FP 500 N = 1.534	Salmeterolo/fluticasone propionato 50/500 N = 1.533
Mortalità per tutte le cause a 3 anni				
Numero di decessi (%)	231 (15,2%)	205 (13,5%)	246 (16,0%)	193 (12,6%)
Rapporto di rischio vs placebo (IC) p-value	NP	0,879 (0,73; 1,06) 0,180	1,060 (0,89; 1,27) 0,525	0,825 (0,68; 1,00) 0,052 ¹
Rapporto di rischio fluticasone propionato/salmeterolo 500/50 vs componenti	NP	0,932 (0,77; 1,13) 0,481	0,774 (0,64; 0,93) 0,007	NP

(IC)				
p-value				

1. p-value non significativo dopo aggiustamento per 2 analisi preliminari sul confronto dell'efficacia primaria in base ad un'analisi *log-rank* stratificata per l'abitudine al fumo

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

La percentuale di pazienti deceduti entro 3 anni per cause correlate alla BPCO è stata il 6,0% per il placebo, il 6,1% per salmeterolo, il 6,9% per FP e il 4,7% per salmeterolo/fluticasone propionato.

Il numero medio di esacerbazioni per anno, da moderate a severe, è stato significativamente ridotto con salmeterolo/fluticasone propionato (FP) rispetto al trattamento con salmeterolo, FP e placebo (tasso medio nel gruppo salmeterolo/fluticasone propionato 0,85 rispetto a 0,97 nel gruppo salmeterolo, 0,93 nel gruppo FP e 1,13 nel gruppo placebo). Questo si traduce in una riduzione del 25% della percentuale di esacerbazioni da moderate a severe (IC 95%: da 19% a 31%; $p < 0,001$) rispetto al placebo, del 12% rispetto al salmeterolo (IC 95%: da 5% a 19%, $p = 0,002$) e del 9% rispetto al FP (IC 95%: da 1% a 16%, $p = 0,024$). Salmeterolo e FP hanno ridotto significativamente le percentuali di esacerbazioni rispetto al placebo rispettivamente del 15% (IC 95%: da 7% a 22%; $p < 0,001$) e del 18% (IC 95%: da 11% a 24%; $p < 0,001$).

La qualità della vita correlata alla salute (Health Related Quality of Life – HRQoL), misurata con il *St George's Respiratory Questionnaire* (SGRQ), è migliorata con tutti i trattamenti attivi rispetto al placebo. Il miglioramento medio in tre anni per salmeterolo/fluticasone propionato rispetto al placebo è stato di -3,1 unità (IC 95%: da -4,1 a -2,1; $p < 0,001$), rispetto al salmeterolo è stato di -2,2 unità ($p < 0,001$) e rispetto al FP è stato di -1,2 unità ($p = 0,017$). Una riduzione di 4 unità è considerata clinicamente rilevante.

La probabilità stimata a 3 anni di contrarre una polmonite, segnalata come evento avverso, è stata del 12,3% per il placebo, del 13,3% per salmeterolo, del 18,3% per FP e del 19,6% per salmeterolo/fluticasone propionato (rapporto di rischio per salmeterolo/fluticasone propionato/ vs placebo: 1,64, IC 95%: da 1,33 a 2,01, $p < 0,001$). Non è stato osservato alcun aumento dei decessi correlati alla polmonite; i decessi durante il trattamento giudicati principalmente dovuti a polmonite sono stati 7 per il placebo, 9 per salmeterolo, 13 per FP e 8 per salmeterolo/fluticasone propionato. Non sono state riscontrate differenze significative nella probabilità di fratture ossee (5,1% placebo, 5,1% salmeterolo, 5,4% FP e 6,3% salmeterolo/fluticasone propionato; rapporto di rischio per salmeterolo/fluticasone propionato vs placebo: 1,22, IC 95%: da 0,87 a 1,72, $p = 0,248$).

Gli studi clinici controllati verso placebo della durata di 6 e 12 mesi hanno evidenziato che l'uso regolare di salmeterolo/fluticasone propionato 50/500 microgrammi migliora la funzione polmonare e riduce la dispnea e l'uso dei medicinali sintomatici.

Gli studi SCO40043 e SCO100250 sono stati studi randomizzati, in doppio cieco, a gruppi paralleli, replicati, volti a confrontare l'effetto di salmeterolo/fluticasone propionato 50/250 microgrammi due volte al giorno (una dose non approvata per il trattamento della BPCO nell'Unione europea) con salmeterolo 50 microgrammi due volte al giorno sulla percentuale annuale di esacerbazioni moderate/severe in soggetti affetti da BPCO con FEV₁ previsto inferiore al 50% ed esacerbazioni all'anamnesi. Le esacerbazioni moderate/severe sono state definite come un peggioramento dei sintomi per cui è stato necessario il trattamento con corticosteroidi orali e/o antibiotici o il ricovero in ospedale.

Gli studi comprendevano una fase di *run-in* di 4 settimane, durante la quale tutti i soggetti hanno ricevuto in aperto salmeterolo/FP 50/250 per standardizzare la terapia farmacologica della BPCO e stabilizzare la malattia prima della randomizzazione al farmaco in studio per 52 settimane. I soggetti sono stati randomizzati 1:1 a salmeterolo/FP 50/250 (ITT totale $n = 776$) o salmeterolo (ITT totale $n = 778$). Prima della fase di *run-in*, i soggetti hanno interrotto l'uso dei farmaci anti-BPCO precedenti, ad eccezione dei broncodilatatori a breve durata d'azione. L'uso concomitante di β_2 -agonisti a lunga durata d'azione e farmaci

anticolinergici, preparati combinati con salbutamolo/ipratropio bromuro, β_2 -agonisti orali e preparati a base di teofillina non era consentito durante il periodo di trattamento. Corticosteroidi orali e antibiotici erano consentiti per il trattamento acuto delle esacerbazioni della BPCO in base a linee guida specifiche. I soggetti hanno usato salbutamolo secondo necessità per tutta la durata degli studi.

I risultati di entrambi gli studi hanno evidenziato che il trattamento con salmeterolo/fluticasone propionato 50/250 ha indotto una percentuale annuale significativamente minore di esacerbazioni moderate/severe della BPCO rispetto al salmeterolo (SCO40043: rispettivamente 1,06 e 1,53 per soggetto per anno, rapporto dei tassi 0,70, IC 95%: da 0,58 a 0,83, $p < 0,001$; SCO100250: rispettivamente 1,10 e 1,59 per soggetto per anno, rapporto dei tassi 0,70, IC 95%: da 0,58 a 0,83, $p < 0,001$). I risultati relativi alle misure secondarie di efficacia (tempo alla prima esacerbazione moderata/severa, tasso annuale di esacerbazioni richiedenti l'uso di corticosteroidi orali e FEV₁ mattutino pre-dose) erano significativamente a favore di salmeterolo/fluticasone propionato 50/250 microgrammi due volte al giorno rispetto al salmeterolo. I profili degli eventi avversi erano simili, ad eccezione di una maggiore incidenza di polmoniti ed effetti indesiderati locali noti (candidiasi e disfonia) nel gruppo salmeterolo/fluticasone propionato 50/250 microgrammi due volte al giorno rispetto al salmeterolo. Eventi correlati a polmonite sono stati segnalati in 55 soggetti (7%) nel gruppo salmeterolo/fluticasone propionato 50/250 microgrammi due volte al giorno e in 25 soggetti (3%) nel gruppo salmeterolo. L'aumentata incidenza di segnalazioni di polmonite con salmeterolo/fluticasone propionato 50/250 microgrammi due volte al giorno sembra essere di entità simile all'incidenza segnalata dopo il trattamento con salmeterolo/fluticasone propionato 50/500 microgrammi due volte al giorno nello studio TORCH.

Studio Salmeterol Multi-center Asthma Research Trial (SMART)

SMART è stato uno studio multicentrico, randomizzato, in doppio cieco, controllato verso placebo, a gruppi paralleli, di 28 settimane, condotto negli USA, nel quale 13.176 pazienti sono stati randomizzati a salmeterolo (50 microgrammi due volte al giorno) e 13.179 pazienti sono stati randomizzati al placebo in aggiunta alla loro abituale terapia antiasmatica. I pazienti erano arruolati se avevano un'età ≥ 12 anni, soffrivano di asma e stavano utilizzando medicinali antiasmatici (ma non un LABA). L'uso di ICS al basale all'ingresso nello studio è stato documentato, ma non è stato necessario per lo studio. L'endpoint primario nello studio SMART è stato il numero combinato di decessi per cause respiratorie ed esperienze potenzialmente fatali per cause respiratorie.

Risultati principali di SMART: endpoint primario

Gruppo di pazienti	Numero di eventi dell'endpoint primario/numero di pazienti		Rischio relativo (intervalli di confidenza al 95%)
	salmeterolo	placebo	
Tutti i pazienti	50/13.176	36/13.179	1,40 (0,91; 2,14)
Pazienti che usavano steroidi inalatori	23/6.127	19/6.138	1,21 (0,66; 2,23)
Pazienti che non usavano steroidi inalatori	27/7.049	17/7.041	1,60 (0,87; 2,93)
Pazienti afroamericani	20/2.366	5/2.319	4,10 (1,54; 10,90)

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

Risultati principali di SMART in base all'uso di steroidi inalatori al basale: endpoint secondari

	Numero di eventi degli endpoint secondari/numero di pazienti		Rischio relativo (intervalli di confidenza al 95%)
	salmeterolo	placebo	
Decesso per cause respiratorie			
Pazienti che usavano steroidi inalatori	10/6.127	5/6.138	2,01 (0,69; 5,86)
Pazienti che non usavano steroidi inalatori	14/7.049	6/7.041	2,28 (0,88; 5,94)

Decesso per asma o esperienza potenzialmente fatale combinati			
Pazienti che usavano steroidi inalatori	16/6.127	13/6.138	1,24 (0,60; 2,58)
Pazienti che non usavano steroidi inalatori	21/7.049	9/7.041	2,39 (1,10; 5,22)
Decesso per asma			
Pazienti che usavano steroidi inalatori	4/6.127	3/6.138	1,35 (0,30; 6,04)
Pazienti che non usavano steroidi inalatori	9/7.049	0/7.041	*

(*=non è stato calcolato a causa dell'assenza di eventi nel gruppo placebo. Il rischio in grassetto è statisticamente significativo al livello del 95%. Gli endpoint secondari riportati nella tabella precedente hanno raggiunto la significatività statistica nell'intera popolazione.) Gli endpoint secondari, cioè decesso o esperienza potenzialmente fatale per tutte le cause, decesso per tutte le cause o ricovero per tutte le cause, combinati, non hanno raggiunto la significatività statistica nell'intera popolazione.

Velocità di picco di flusso inspiratorio attraverso il dispositivo Spiromax

Uno studio randomizzato, in aperto, cross-over, è stato condotto in bambini e adolescenti asmatici (età 4-17 anni), adulti asmatici (età 18-45 anni), adulti con broncopneumopatia cronica ostruttiva (BPCO) (età superiore a 55 anni) e volontari sani (età 18-45 anni) per valutare la velocità di picco di flusso inspiratorio (*peak inspiratory flow rate*, PIFR) e altri parametri inalatori correlati dopo inalazione con un dispositivo Spiromax (contenente placebo) rispetto all'inalazione con un inalatore di polvere secca multidose già in commercio (contenente placebo). In questi gruppi di soggetti sono stati valutati l'impatto di un addestramento ottimale (inspirare con forza durante l'inalazione) sulla velocità e sul volume di inalazione con la tecnica dell'inalatore di polvere secca e le potenziali differenze di output inalatorio in base al dispositivo utilizzato.

I dati dello studio indicano che, indipendentemente dall'età e dalla severità della malattia di base, i bambini, gli adolescenti e gli adulti asmatici e i pazienti con BPCO sono stati in grado di ottenere, con il dispositivo Spiromax, velocità di flusso inspiratorio simili a quelle generate con l'inalatore di polvere secca multidose disponibile in commercio. La PIFR media ottenuta dai pazienti asmatici o con BPCO con un addestramento ottimale (inalazione con forza) è stato di oltre 60 L/min, una velocità di flusso alla quale entrambi i dispositivi studiati erogano quantità paragonabili di farmaco nei polmoni.

Tutti i soggetti asmatici o con BPCO hanno ottenuto valori PIFR superiori a 60 L/min dopo un addestramento ottimale. Per un dosaggio ottimale è importante inalare con forza.

Una velocità di flusso superiore a 60 L/min è necessaria per un'erogazione ottimale di farmaco nei polmoni con l'inalatore di polvere secca multidose Spiromax.

Per raggiungere la PIFR necessaria per l'erogazione della dose richiesta, il paziente deve essere addestrato in merito all'uso del dispositivo Spiromax e ricevere istruzioni in merito alla necessità di inspirare con forza (vedere paragrafo 4.2).

Popolazione pediatrica

L'uso di Aerivio Spiromax non è raccomandato nei bambini e negli adolescenti di età inferiore a 18 anni. La sicurezza e l'efficacia di Aerivio Spiromax in questa popolazione giovanile non sono state stabilite. I dati riportati di seguito si riferiscono a una dose più bassa della combinazione a dose fissa contenente questi due principi attivi, un dosaggio che non è disponibile per Aerivio Spiromax. Gli studi descritti sono stati condotti con un prodotto autorizzato in precedenza e disponibile in tre dosaggi differenti; gli studi non sono stati condotti con Aerivio Spiromax.

In uno studio condotto su 158 bambini di età compresa tra 6 e 16 anni con asma sintomatico, la combinazione di salmeterolo/fluticasone propionato/ è stata efficace tanto quanto una dose doppia di

fluticasone propionato in termini di controllo dei sintomi e funzione polmonare. Il disegno dello studio non prevedeva la valutazione degli effetti sulle esacerbazioni.

In uno studio di 12 settimane condotto su bambini di età compresa tra 4 e 11 anni [n=257] trattati con salmeterolo/fluticasone propionato 50/100 oppure con salmeterolo 50 microgrammi + fluticasone propionato 100 microgrammi entrambi due volte al giorno, entrambi i bracci di trattamento hanno presentato un aumento del 14% del picco di flusso espiratorio, oltre ad un miglioramento del punteggio dei sintomi e dell'uso di salbutamolo come medicinale d'emergenza. Non sono state riscontrate differenze tra i due bracci di trattamento. Non sono state riscontrate differenze in termini di parametri di sicurezza tra i due bracci di trattamento.

In uno studio di 12 settimane condotto in bambini di età compresa tra 4 e 11 anni [n=203] randomizzati in uno studio a gruppi paralleli, affetti da asma persistente e sintomatici con un trattamento a base di corticosteroidi inalatori, l'obiettivo primario era la sicurezza. I bambini hanno ricevuto salmeterolo/fluticasone propionato (50/100 microgrammi) oppure fluticasone propionato (100 microgrammi) in monoterapia due volte al giorno. Due bambini in trattamento con salmeterolo/fluticasone propionato/ e 5 bambini in trattamento con fluticasone propionato hanno interrotto lo studio a causa di un peggioramento dell'asma. Dopo 12 settimane, nessun bambino nei due bracci di trattamento presentava un'escrezione urinaria di cortisolo in 24 ore eccessivamente bassa. Non sono state riscontrate altre differenze nel profilo di sicurezza tra i bracci di trattamento.

5.2 Proprietà farmacocinetiche

Per le proprietà farmacocinetiche, ogni componente può essere considerato separatamente.

Salmeterolo

Salmeterolo agisce localmente nel polmone e, pertanto, i livelli plasmatici non sono indicativi degli effetti terapeutici. Inoltre, sono disponibili solo dati limitati sulla farmacocinetica di salmeterolo in conseguenza della difficoltà tecnica di analizzare il farmaco nel plasma, dovuta alle basse concentrazioni plasmatiche riscontrate alle dosi terapeutiche somministrate per via inalatoria (circa 200 picogrammi/mL, o meno).

Fluticasone propionato

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

Assorbimento

L'assorbimento sistemico si verifica principalmente attraverso i polmoni ed è inizialmente rapido, poi prolungato. La rimanente porzione della dose inalata di fluticasone propionato può essere ingerita, ma contribuisce in misura minima all'esposizione sistemica a causa della bassa solubilità in acqua e del metabolismo presistemico, con conseguente disponibilità orale inferiore all'1%. Si verifica un incremento lineare dell'esposizione sistemica in rapporto all'aumento della dose inalata.

Distribuzione

La disposizione di fluticasone propionato è caratterizzata da un'elevata clearance plasmatica (1.150 mL/min), un ampio volume di distribuzione allo stato stazionario (circa 300 L) ed un'emivita terminale di circa 8 ore. Il legame con le proteine plasmatiche è del 91%.

Biotrasformazione

Fluticasone propionato viene eliminato molto rapidamente dalla circolazione sistemica. La via metabolica principale è la trasformazione in un metabolita acido carbossilico inattivo ad opera dell'enzima CYP3A4 del citocromo P450. Nelle feci sono stati rilevati anche altri metaboliti non identificati.

Eliminazione

La clearance renale di fluticasone propionato è trascurabile. Meno del 5% della dose viene eliminato nelle urine, principalmente sotto forma di metaboliti. La porzione principale della dose viene escreta con le feci sotto forma di metaboliti e di farmaco immodificato.

Popolazione pediatrica

L'uso di Aerivio Spiromax non è raccomandato nei bambini e negli adolescenti di età inferiore a 18 anni. La sicurezza e l'efficacia di Aerivio Spiromax in questa popolazione giovanile non sono state stabilite. I dati riportati di seguito si riferiscono a una dose più bassa della combinazione a dose fissa contenente questi due principi attivi, un dosaggio che non è disponibile per Aerivio Spiromax.

In un'analisi farmacocinetica di popolazione riguardante 9 studi clinici controllati condotti su 350 pazienti asmatici di età compresa tra 4 e 77 anni (174 pazienti di età compresa tra 4 e 11 anni) è stata osservata un'esposizione sistemica più alta a fluticasone propionato dopo trattamento con salmeterolo/fluticasone propionato polvere per inalazione 50/100 rispetto a fluticasone propionato polvere per inalazione 100.

5.3 Dati preclinici di sicurezza

Negli studi sugli animali in cui salmeterolo e fluticasone propionato sono stati somministrati separatamente, i soli elementi di preoccupazione per la sicurezza d'uso nell'uomo erano gli effetti associati ad azioni farmacologiche eccessive.

Negli studi di riproduzione sugli animali, i glucocorticoidi hanno mostrato di indurre malformazioni (palatoschisi, malformazioni scheletriche). Tuttavia, questi risultati sperimentali sugli animali non sembrano avere rilevanza per quanto riguarda la somministrazione nell'uomo alle dosi raccomandate. Gli studi sugli animali con salmeterolo hanno evidenziato una tossicità embriofetale solo a livelli di esposizione elevati. A seguito della co-somministrazione nel ratto a dosi associate all'induzione da parte dei glucocorticoidi di anomalie note, è stato osservato un aumento dell'incidenza di trasposizione dell'arteria ombelicale e di incompleta ossificazione dell'osso occipitale.

6. INFORMAZIONI FARMACEUTICHE

6.1 Elenco degli eccipienti

Lattosio monoidrato.

6.2 Incompatibilità

Non pertinente.

6.3 Periodo di validità

2 anni.

Dopo l'apertura dell'involucro: 3 mesi.

6.4 Precauzioni particolari per la conservazione

Non conservare a temperatura superiore a 25°C.

Tenere chiuso il coperchio del boccaglio dopo la rimozione dell'involucro.

6.5 Natura e contenuto del contenitore

L'inalatore è bianco, con un coperchio del boccaglio di colore giallo semitrasparente. La parti dell'inalatore a contatto con il medicinale/le mucose sono in acrilonitrile butadiene stirene (ABS), polietilene (PE) e polipropilene (PP). Ogni inalatore contiene 60 dosi ed è confezionato in un involucro.

Confezioni da 1 o 3 inalatori.

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

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

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

EU/1/16/1122/001
EU/1/16/1122/002

9. DATA DELLA PRIMA AUTORIZZAZIONE/RINNOVO DELL'AUTORIZZAZIONE

Data della prima autorizzazione: 18 agosto 2016

10. DATA DI REVISIONE DEL TESTO

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

ALLEGATO II

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

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

Nome e indirizzo del(dei) produttore(i) responsabile(i) del rilascio dei lotti

Norton (Waterford) Limited
T/A Teva Pharmaceuticals Ireland
Unit 27/35 IDA Industrial Park
Cork Road
Waterford
Irlanda

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

Teva Operations Poland Sp. z.o.o.
ul. Mogilska 80
31-546 Kraków
POLONIA

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

B. CONDIZIONI O LIMITAZIONI DI FORNITURA E UTILIZZO

Medicinale soggetto a prescrizione medica.

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

• Rapporti periodici di aggiornamento sulla sicurezza (PSUR)

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

Il titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio deve presentare il primo PSUR per questo medicinale entro 6 mesi successivi all'autorizzazione.

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

• Piano di gestione del rischio (RMP)

Il titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio deve effettuare le attività e gli interventi di farmacovigilanza richiesti e dettagliati nel RMP concordato e presentato nel modulo 1.8.2 dell'autorizzazione all'immissione in commercio e qualsiasi successivo aggiornamento concordato del RMP.

Il RMP aggiornato deve essere presentato:

- su richiesta dell'Agenzia europea per i medicinali;
- ogni volta che il sistema di gestione del rischio è modificato, in particolare a seguito del ricevimento di nuove informazioni che possono portare a un cambiamento significativo del profilo beneficio/rischio o

al risultato del raggiungimento di un importante obiettivo (di farmacovigilanza o di minimizzazione del rischio).

Medicinale non più autorizzato

Medicinale non più autorizzato

ALLEGATO III
ETICHETTATURA E FOGLIO ILLUSTRATIVO

Medicinale non più autorizzato

A. ETICHETTATURA

INFORMAZIONI DA APPORRE SUL CONFEZIONAMENTO SECONDARIO

SCATOLA ESTERNA

1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE

Aerivio Spiromax 50 microgrammi/500 microgrammi polvere per inalazione
salmeterolo/fluticasone propionato

2. COMPOSIZIONE QUALITATIVA E QUANTITATIVA IN TERMINI DI PRINCIPIO(I) ATTIVO(I)

Ogni dose preimpostata contiene 50 microgrammi di salmeterolo (sotto forma di salmeterolo xinafoato) e 500 microgrammi di fluticasone propionato.

Ogni dose erogata (la dose che fuoriesce dal boccaglio) contiene 45 microgrammi di salmeterolo (sotto forma di salmeterolo xinafoato) e 465 microgrammi di fluticasone propionato.

3. ELENCO DEGLI ECCIPIENTI

Contiene lattosio. Per ulteriori informazioni fare riferimento al foglio illustrativo

4. FORMA FARMACEUTICA E CONTENUTO

Polvere per inalazione

1 inalatore contenente 60 dosi.

3 inalatori contenenti 60 dosi ciascuno.

5. MODO E VIA(E) DI SOMMINISTRAZIONE

Leggere con attenzione il foglio illustrativo prima dell'uso.

Uso inalatorio.

6. AVVERTENZA PARTICOLARE CHE PRESCRIVA DI TENERE IL MEDICINALE FUORI DALLA VISTA E DALLA PORTATA DEI BAMBINI

Tenere fuori dalla vista e dalla portata dei bambini.

7. ALTRA(E) AVVERTENZA(E) PARTICOLARE(I), SE NECESSARIO

Usare come prescritto dal medico.

Fronte: Non indicato nei bambini e negli adolescenti.

Lato: Esclusivamente per adulti di età pari o superiore a 18 anni.

Non indicato nei bambini o negli adolescenti di età inferiore a 18 anni.

8. DATA DI SCADENZA

Scad.

Usare entro 3 mesi dopo la rimozione dell'involucro.

9. PRECAUZIONI PARTICOLARI PER LA CONSERVAZIONE

Non conservare a temperatura superiore a 25°C. Tenere chiuso il coperchio del boccaglio dopo la rimozione dell'involucro.

10. PRECAUZIONI PARTICOLARI PER LO SMALTIMENTO DEL MEDICINALE NON UTILIZZATO O DEI RIFIUTI DERIVATI DA TALE MEDICINALE, SE NECESSARIO

11. NOME E INDIRIZZO DEL TITOLARE DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

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

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

EU/1/16/1122/001

EU/1/16/1122/002

13. NUMERO DI LOTTO

Lotto

14. CONDIZIONE GENERALE DI FORNITURA

15. ISTRUZIONI PER L'USO

16. INFORMAZIONI IN BRAILLE

Aerivio Spiromax 50 mcg /500 mcg

17. IDENTIFICATIVO UNICO – CODICE A BARRE BIDIMENSIONALE

<Codice a barre bidimensionale con identificativo unico incluso.>

18. IDENTIFICATIVO UNICO - DATI LEGGIBILI

PC:
SN:
NN:

Medicinale non più autorizzato

INFORMAZIONI MINIME DA APPORRE SUI CONFEZIONAMENTI PRIMARI DI PICCOLE DIMENSIONI

INVOLUCRO

1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE E VIA(E) DI SOMMINISTRAZIONE

Aerivio Spiromax 50 microgrammi/500 microgrammi polvere per inalazione

salmeterolo/fluticasone propionato

Uso inalatorio

2. MODO DI SOMMINISTRAZIONE

Leggere il foglio illustrativo

3. DATA DI SCADENZA

Scad.

4. NUMERO DI LOTTO

Lotto

5. CONTENUTO IN PESO, VOLUME O UNITÀ

Contiene 1 inalatore

6. ALTRO

Tenere chiuso il coperchio del boccaglio e usare entro 3 mesi dopo la rimozione dell'involucro.

Teva B.V.

INFORMAZIONI MINIME DA APPORRE SUI CONFEZIONAMENTI PRIMARI DI PICCOLE DIMENSIONI

INALATORE

1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE E VIA(E) DI SOMMINISTRAZIONE

Aerivio Spiromax 50 mcg/500 mcg
Polvere per inalazione

salmeterolo/fluticasone propionato

Uso inalatorio

2. MODO DI SOMMINISTRAZIONE

Leggere con attenzione il foglio illustrativo prima dell'uso.

3. DATA DI SCADENZA

Scad.

4. NUMERO DI LOTTO

Lotto

5. CONTENUTO IN PESO, VOLUME O UNITÀ

60 dosi

6. ALTRO

Solo per adulti.

Contiene lattosio.

Iniziato il:

Teva B.V.

B. FOGLIO ILLUSTRATIVO

Medicinale non più autorizzato

Foglio illustrativo: informazioni per il paziente

Aerivio Spiromax 50 microgrammi/500 microgrammi polvere per inalazione salmeterolo/fluticasone propionato

Legga attentamente questo foglio prima di usare questo medicinale perché contiene importanti informazioni per lei.

- Conservi questo foglio. Potrebbe aver bisogno di leggerlo di nuovo.
- Se ha qualsiasi dubbio, si rivolga al medico, al farmacista o all'infermiere.
- Questo medicinale è stato prescritto soltanto per lei. Non lo dia ad altre persone, anche se i sintomi della malattia sono uguali ai suoi, perché potrebbe essere pericoloso.
- Se si manifesta un qualsiasi effetto indesiderato, compresi quelli non elencati in questo foglio, si rivolga al medico, al farmacista o all'infermiere. Vedere paragrafo 4.

Contenuto di questo foglio

1. Cos'è Aerivio Spiromax e a cosa serve
2. Cosa deve sapere prima di usare Aerivio Spiromax
3. Come usare Aerivio Spiromax
4. Possibili effetti indesiderati
5. Come conservare Aerivio Spiromax
6. Contenuto della confezione e altre informazioni

1. Cos'è Aerivio Spiromax e a cosa serve

Aerivio Spiromax contiene due medicinali, salmeterolo e fluticasone propionato:

- Salmeterolo è un broncodilatatore a lunga durata d'azione. I broncodilatatori aiutano a mantenere aperte le vie aeree nei polmoni. In questo modo facilitano l'entrata e l'uscita dell'aria. L'effetto dura almeno 12 ore.
- Fluticasone propionato è un corticosteroide che riduce il gonfiore e l'irritazione nei polmoni.

Il medico le ha prescritto questo medicinale per il trattamento

- dell'asma grave, per contribuire a prevenire gli attacchi di mancanza di respiro e il respiro sibilante, oppure
- della broncopneumopatia cronica ostruttiva (BPCO), per ridurre il numero di esacerbazioni o peggioramento dei sintomi.

Deve usare Aerivio Spiromax tutti i giorni come prescritto dal medico. In questo modo funzionerà correttamente per il controllo dell'asma o della BPCO.

Aerivio Spiromax aiuta ad evitare la comparsa di mancanza di respiro e respiro sibilante. Tuttavia, Aerivio Spiromax non deve essere usato per alleviare un attacco di mancanza di respiro o respiro sibilante. In questo caso deve usare un inalatore "sintomatico" ("d'emergenza") ad azione rapida, come salbutamolo. Deve avere sempre a portata di mano l'inalatore "d'emergenza" ad azione rapida.

Aerivio Spiromax deve essere usato esclusivamente per il trattamento dell'asma grave negli adulti di età pari o superiore a 18 anni e negli adulti con BPCO.

2. Cosa deve sapere prima di usare Aerivio Spiromax

Non usi Aerivio Spiromax:

- se è allergico (ipersensibile) al salmeterolo, al fluticasone propionato o ad uno qualsiasi degli altri componenti di questo medicinale (elencati al paragrafo 6).

Avvertenze e precauzioni

Si rivolga al medico, al farmacista o all'infermiere prima di usare Aerivio Spiromax se soffre di:

- Una malattia cardiaca, compreso un battito cardiaco irregolare o accelerato
- Iperattività della ghiandola tiroide
- Pressione sanguigna elevata
- Diabete mellito (Aerivio Spiromax può aumentare i livelli di zucchero nel sangue)
- Bassi livelli di potassio nel sangue
- Tubercolosi (TB) in atto o avuta in passato, o se ha altre infezioni dei polmoni

Contatti il medico se si presentano visione offuscata o altri disturbi visivi.

Bambini e adolescenti

Questo medicinale non deve essere usato nei bambini o negli adolescenti di età inferiore a 18 anni.

Altri medicinali e Aerivio Spiromax

Informi il medico o il farmacista se sta assumendo, ha recentemente assunto o potrebbe assumere qualsiasi altro medicinale. Questo vale anche per altri medicinali contro l'asma o altri medicinali ottenuti senza prescrizione. Aerivio Spiromax può non essere adatto a essere assunto con determinati altri medicinali.

Prima di usare Aerivio Spiromax, informi il medico se sta assumendo i seguenti medicinali:

- Betabloccanti (come atenololo, propranololo e sotalolo). I betabloccanti sono usati soprattutto per trattare la pressione sanguigna elevata o le malattie del cuore, come l'angina.
- Medicinali usati per trattare le infezioni (come ritonavir, ketoconazolo, itraconazolo ed eritromicina). Alcuni di questi medicinali possono aumentare la quantità di salmeterolo o fluticasone propionato nell'organismo. Di conseguenza può aumentare il rischio di effetti indesiderati dovuti a Aerivio Spiromax, incluso il battito cardiaco irregolare, oppure gli effetti indesiderati possono peggiorare.
- Corticosteroidi (per bocca o per iniezione). L'uso recente di questi medicinali può aumentare il rischio che Aerivio Spiromax comprometta le ghiandole surrenali.
- Diuretici, noti anche come "compresse per urinare", usati per trattare la pressione sanguigna elevata.
- Altri broncodilatatori (come salbutamolo).
- Medicinali xantini come aminofillina e teofillina. Questi sono spesso usati per trattare l'asma.

Alcuni medicinali possono aumentare gli effetti di Aerivio Spiromax e il medico potrebbe volerla tenere sotto stretta osservazione se sta assumendo questi medicinali (compresi alcuni medicinali per il trattamento dell'HIV: ritonavir, cobicistat).

Gravidanza e allattamento

Se è in corso una gravidanza, se sospetta o sta pianificando una gravidanza, chiedi consiglio al medico o al farmacista prima di prendere questo medicinale.

Non è noto se questo medicinale passi nel latte materno. Se sta allattando, chiedi consiglio al medico o al farmacista prima di prendere questo medicinale.

Guida di veicoli e utilizzo di macchinari

È improbabile che Aerivio Spiromax influisca sulla capacità di guidare veicoli e di usare macchinari.

Aerivio Spiromax contiene lattosio

Il lattosio è uno zucchero presente nel latte. Il lattosio contiene piccole quantità di proteine del latte, che possono causare reazioni allergiche. Se il medico le ha diagnosticato un'intolleranza o un'allergia al lattosio, ad altri zuccheri o al latte, lo contatti prima di prendere questo medicinale.

3. Come usare Aerivio Spiromax

Usi questo medicinale seguendo sempre esattamente le istruzioni del medico o del farmacista. Se ha dubbi consulti il medico o il farmacista.

- Usi Aerivio Spiromax tutti i giorni finché il medico non le dice di smettere. Non prenda una dose maggiore di quella raccomandata. Se ha dubbi consulti il medico o il farmacista.
- Non interrompa il trattamento con Aerivio Spiromax e non riduca la dose di Aerivio Spiromax senza aver consultato il medico.
- Aerivio Spiromax va inalato attraverso la bocca nei polmoni.

La dose raccomandata è:

Asma grave negli adulti di età pari o superiore a 18 anni

Una inalazione due volte al giorno.

Broncopneumopatia cronica ostruttiva (BPCO)

Una inalazione due volte al giorno.

Se usa Aerivio Spiromax per l'asma, il medico controllerà regolarmente i sintomi.

Il medico la aiuterà a gestire l'asma e imposterà la dose di questo medicinale alla dose più bassa che consente di tenere l'asma sotto controllo. Se il medico ritiene che lei abbia bisogno di una dose più bassa rispetto a quella disponibile con Aerivio Spiromax, potrà prescrivere un altro inalatore contenente gli stessi principi attivi di Aerivio Spiromax, ma con una dose più bassa di corticosteroide. In ogni caso, non modifichi il numero di inalazioni prescritto dal medico senza averlo consultato.

Se l'asma o la respirazione peggiora, informi immediatamente il medico. Se il respiro sibilante aumenta, se compare più spesso una sensazione di costrizione al torace o se deve usare più frequentemente il medicinale "sintomatico" ad azione rapida, le sue condizioni potrebbero essere in peggioramento e lei potrebbe ammalarsi gravemente. Continui a prendere Aerivio Spiromax, ma non aumenti il numero di inalazioni. Consulti immediatamente il medico, perché potrebbe aver bisogno di altre terapie.

Istruzioni per l'uso

Addestramento

Il medico, l'infermiere o il farmacista deve istruirla su come utilizzare l'inalatore e su come prendere correttamente la dose. Questo addestramento è importante affinché lei riceva la dose di cui ha bisogno. Se non ha ricevuto questo addestramento, chiedi al medico, all'infermiere o al farmacista di mostrarle come usare correttamente l'inalatore prima di usarlo per la prima volta.

Inoltre, di tanto in tanto il medico, l'infermiere o il farmacista devono verificare il modo in cui lei usa il dispositivo Spiromax, per accertarsi che lei stia usando il dispositivo correttamente e come le è stato prescritto. Se non usa Aerivio Spiromax correttamente e/o non respira con la **forza** sufficiente, è possibile che nei polmoni non arrivi una quantità sufficiente del medicinale. Se non arriva una quantità sufficiente di medicinale nei polmoni, anche gli effetti sull'asma o sulla BPCO saranno insufficienti.

Come preparare Aerivio Spiromax

Prima di usare Aerivio Spiromax **per la prima volta**, deve prepararlo come descritto di seguito:

- Controlli che l'indicatore della dose indichi la disponibilità di 60 inalazioni nell'inalatore.
- Scriva la data di apertura della busta di alluminio sull'etichetta dell'inalatore.
- Non è necessario agitare l'inalatore prima dell'uso.

Come inalare

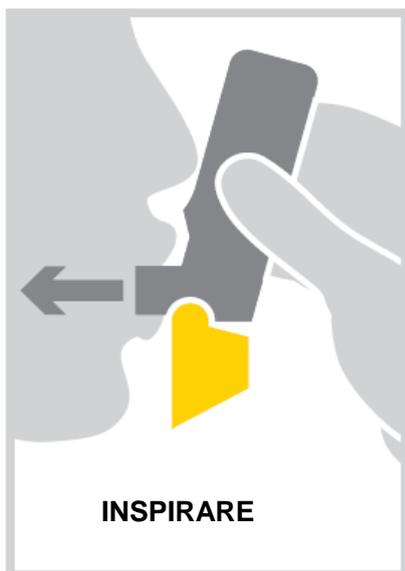
1. **Tenga l'inalatore** con il coperchio del boccaglio, di colore giallo semitrasparente, rivolto verso il basso. Non è necessario agitare l'inalatore.



2. Apra il coperchio del boccaglio ripiegandolo verso il basso fino a sentire un forte scatto. Ora l'inalatore è pronto all'uso.



3. Espiri lentamente (il più a fondo possibile). Non espiri attraverso l'inalatore.
4. Posizioni il boccaglio tra i denti. Non morda il boccaglio. Chiuda le labbra intorno al boccaglio. Presti attenzione a non bloccare le prese d'aria.
Inspiri attraverso la bocca il più profondamente possibile e con la maggior forza possibile.
Ricordi che è importante inspirare **con forza**.



5. Trattenga il respiro per 10 secondi o il più a lungo possibile.
6. Tolga l'inalatore dalla bocca. Durante l'inalazione può avvertire un sapore.
7. **Ora espiri lentamente** (non espiri attraverso l'inalatore). **Chiuda il coperchio del boccaglio.**



Si risciacqui la bocca con acqua e la sputi via e/o si lavi i denti. Questo può aiutare ad evitare la comparsa del mugugno in bocca e/o della raucedine.

Non cerchi di smontare l'inalatore o di rimuovere o torcere il coperchio del boccaglio. Il coperchio del boccaglio è fissato sull'inalatore e non deve essere staccato. Non usi l'inalatore se è danneggiato o se il boccaglio si è staccato dall'inalatore. Non apra e chiuda il coperchio del boccaglio a meno che non stia per usare l'inalatore.

Se apre e chiude il boccaglio senza inalare, la dose verrà trattenuta all'interno dell'inalatore, pronta per la prossima inalazione. È impossibile prendere accidentalmente una quantità eccessiva di medicinale o una dose doppia con una singola inalazione.

Tenga il boccaglio sempre chiuso, a meno che non stia per usare l'inalatore.

Come pulire l'inalatore

Mantenga l'inalatore asciutto e pulito.

Se necessario, dopo l'uso può pulire il boccaglio dell'inalatore con un panno o una salvietta asciutta.

Quando usare un nuovo Aerivio Spiromax

- L'indicatore della dose sul retro del dispositivo indica il numero di dosi (inalazioni) rimaste nell'inalatore, che inizia da 60 inalazioni quando è pieno.



- L'indicatore della dose riporta il numero di inalazioni rimaste solo in numeri pari.
- Per le inalazioni rimaste a partire dalla "20" e fino a "8", "6", "4", "2", i numeri sono riportati in rosso su sfondo bianco. Quando nella finestra appaiono i numeri in rosso, si rivolga al medico per farsi prescrivere un nuovo inalatore.

Nota:

- Il boccaglio "scatta" anche quando l'inalatore è vuoto. Se apre e chiude il boccaglio senza inalare, l'indicatore della dose continuerà a contare.

Se usa più Aerivio Spiromax di quanto deve

È importante usare l'inalatore come prescritto. Se accidentalmente prende più dosi di quelle raccomandate, si rivolga al medico o al farmacista. È possibile che il cuore batta più rapidamente del solito e che si senta debole. Possono anche comparire capogiro, mal di testa, debolezza muscolare e dolore alle articolazioni.

Se ha usato troppe dosi di Aerivio Spiromax per molto tempo, consulti il medico o il farmacista. Questo perché un uso eccessivo di Aerivio Spiromax può ridurre la quantità di ormoni steroidei prodotti dalle ghiandole surrenali.

Se dimentica di usare Aerivio Spiromax

Non prenda una dose doppia per compensare la dimenticanza della dose. Prenda la dose successiva all'ora abituale.

Se interrompe il trattamento con Aerivio Spiromax

È molto importante prendere Aerivio Spiromax tutti i giorni come prescritto. **Continui a prenderlo finché il medico non le dice di smettere. Non interrompa il trattamento e non riduca improvvisamente la dose di Aerivio Spiromax.** In caso contrario, i disturbi respiratori possono peggiorare.

Inoltre, se improvvisamente interrompe il trattamento con Aerivio Spiromax o riduce la dose, possono comparire (molto raramente) problemi alle ghiandole surrenali (insufficienza surrenalica) che talvolta causano effetti indesiderati.

Questi effetti indesiderati possono comprendere uno qualsiasi dei seguenti effetti:

- Dolore allo stomaco

- Stanchezza e perdita dell'appetito, nausea
- Vomito e diarrea
- Perdita di peso
- Mal di testa o sonnolenza
- Bassi livelli di zucchero nel sangue
- Bassa pressione sanguigna e convulsioni (crisi)

Se l'organismo è sotto stress, come in caso di febbre, trauma (come un incidente o una lesione), infezione o intervento chirurgico, l'insufficienza surrenalica può peggiorare e può comparire uno qualsiasi degli effetti indesiderati sopra riportati.

Se manifesta un qualsiasi effetto indesiderato, si rivolga al medico o al farmacista. Per prevenire questi sintomi, il medico potrà prescrivere corticosteroidi aggiuntivi sotto forma di compressa (come prednisolone).

Se ha qualsiasi dubbio sull'uso di questo medicinale, si rivolga al medico, al farmacista o all'infermiere.

4. Possibili effetti indesiderati

Come tutti i medicinali, questo medicinale può causare effetti indesiderati sebbene non tutte le persone li manifestino. Per ridurre la probabilità di comparsa di effetti indesiderati, il medico le prescriverà la dose più bassa di questa combinazione di medicinali che consente di tenere sotto controllo l'asma o la BPCO.

Reazioni allergiche: immediatamente dopo l'uso di Aerivio Spiromax, la respirazione può peggiorare. Possono comparire un respiro sibilante marcato, tosse o respiro corto. Possono anche manifestarsi prurito, eruzione cutanea (orticaria) e gonfiore (in genere a livello del viso, delle labbra, della lingua o della gola), oppure il battito cardiaco può essere improvvisamente molto rapido e può avvertire una sensazione di svenimento e capogiro (eventualmente con collasso o perdita di coscienza). **Se si manifesta uno qualsiasi di questi effetti, o se si presentano improvvisamente dopo l'uso di Aerivio Spiromax, interrompa l'uso di Aerivio Spiromax e informi immediatamente il medico.** Le reazioni allergiche a Aerivio Spiromax non sono comuni (possono interessare fino a 1 persona su 100).

Altri effetti indesiderati sono riportati di seguito.

Molto comune (può interessare più di 1 persona su 10)

- Mal di testa – in genere migliora proseguendo il trattamento.
- Nei pazienti con broncopneumopatia cronica ostruttiva (BPCO) è stato segnalato un aumento dei casi di raffreddore.

Comune (può interessare fino a 1 persona su 10)

- Mugugno (lesioni a forma di placche in rilievo di colore giallo-crema) in bocca e in gola. Anche irritazione della lingua, raucedine e irritazione della gola. Può essere utile risciacquare la bocca con acqua e sputarla via immediatamente e/o lavarsi i denti dopo ogni dose del medicinale. Il medico potrà prescrivere un medicinale anti-fungino per trattare il mugugno.
- Dolore e gonfiore alle articolazioni, e dolore muscolare.
- Crampi muscolari.

Anche i seguenti effetti indesiderati sono stati segnalati in pazienti con broncopneumopatia cronica ostruttiva (BPCO):

- Polmonite e bronchite (infezione dei polmoni). Informi il medico se durante l'uso di Aerivio Spiromax si manifesta uno qualsiasi dei seguenti sintomi, perché possono essere sintomi di un'infezione polmonare: febbre o brividi; aumento della produzione di muco, cambiamento di colore del muco; aumento della tosse o maggiore difficoltà a respirare.
- Lividi e fratture.
- Infiammazione dei seni paranasali (sinusite, una sensazione di tensione o gonfiore nel naso, nelle guance e dietro gli occhi, a volte con dolore pulsante).

- Riduzione della quantità di potassio nel sangue (possono manifestarsi battito cardiaco irregolare, debolezza muscolare, crampi).

Non comune (può interessare fino a 1 persona su 100)

- Aumento dello zucchero (glucosio) nel sangue (iperglicemia). Se è affetto da diabete, possono essere necessari controlli più frequenti dello zucchero nel sangue ed eventualmente un aggiustamento del trattamento antidiabetico.
- Cataratta (opacizzazione del cristallino nell'occhio).
- Battito cardiaco molto rapido (tachicardia).
- Sensazione di malessere (tremore) e battito cardiaco rapido o irregolare (palpitazioni) – questi effetti sono in genere innocui e diminuiscono proseguendo il trattamento.
- Dolore toracico.
- Sensazione di preoccupazione (anche se questo effetto si manifesta soprattutto nei bambini che ricevono questa combinazione di medicinali, ma con dosaggio ridotto).
- Disturbi del sonno.
- Eruzione cutanea allergica.

Raro (può interessare fino a 1 persona su 1.000)

- **Difficoltà a respirare o peggioramento del respiro sibilante immediatamente dopo l'uso di Aerivio Spiromax.** In tal caso, **interrompa l'uso dell'inalatore Aerivio Spiromax.** Usi l'inalatore "sintomatico" ad azione rapida per respirare meglio e **informi immediatamente il medico.**
- Aerivio Spiromax può alterare la normale produzione di ormoni steroidei nell'organismo, in particolare se ha assunto dosi elevate per periodi prolungati. Gli effetti comprendono:
 - Ritardo della crescita nei bambini e negli adolescenti
 - Assottigliamento delle ossa
 - Glaucoma
 - Aumento di peso
 - Viso arrotondato (a luna piena) (sindrome di Cushing)

Il medico controllerà regolarmente l'eventuale comparsa di uno qualsiasi di questi effetti indesiderati e farà in modo che lei riceva la dose più bassa di questa combinazione di medicinali che consente di tenere l'asma sotto controllo.

- Alterazioni del comportamento, come attività e irritabilità inusuali (anche se questi effetti si manifestano soprattutto nei bambini che ricevono questa combinazione di medicinali, ma con dosaggio ridotto).
- Battito cardiaco incostante o irregolare, o battiti aggiuntivi (aritmie). Informi il medico, ma non interrompa il trattamento con Aerivio Spiromax a meno che il medico non le dica di farlo.
- Infezione fungina nell'esofago (il canale nel quale passa il cibo), che può causare difficoltà a deglutire.

Frequenza non nota, ma possono presentarsi anche:

- Depressione o aggressione (anche se questi effetti si manifestano con maggiore probabilità nei bambini che ricevono questa combinazione di medicinali, ma con dosaggio ridotto).
- Visione offuscata.

Segnalazione degli effetti indesiderati

Se manifesta un qualsiasi effetto indesiderato, compresi quelli non elencati in questo foglio, si rivolga al medico, al farmacista o all'infermiere. Può inoltre segnalare gli effetti indesiderati direttamente tramite il sistema nazionale di segnalazione riportato nell'[allegato V](#). Segnalando gli effetti indesiderati può contribuire a fornire maggiori informazioni sulla sicurezza di questo medicinale.

5. Come conservare Aerivio Spiromax

- Conservi questo medicinale fuori dalla vista e dalla portata dei bambini.

- Non usi questo medicinale dopo la data di scadenza che è riportata sulla scatola e sull'etichetta dell'inalatore dopo Scad. La data di scadenza si riferisce all'ultimo giorno di quel mese.
- Non conservare a temperatura superiore a 25°C. **Tenere chiuso il coperchio del boccaglio dopo la rimozione dell'involucro.**
- **Usare entro 3 mesi dopo la rimozione dell'involucro.** Scrivere la data di apertura dell'involucro sull'etichetta dell'inalatore.
- Non getti alcun medicinale nell'acqua di scarico e nei rifiuti domestici. Chiedi al farmacista come eliminare i medicinali che non utilizza più. Questo aiuterà a proteggere l'ambiente.

6. Contenuto della confezione e altre informazioni

Cosa contiene Aerivio Spiromax

- I principi attivi sono salmeterolo e fluticasone propionato. Ogni dose preimpostata contiene 50 microgrammi di salmeterolo (sotto forma di salmeterolo xinafoato) e 500 microgrammi di fluticasone propionato. Ogni dose erogata (la dose che fuoriesce dal boccaglio) contiene 45 microgrammi di salmeterolo (sotto forma di salmeterolo xinafoato) e 465 microgrammi di fluticasone propionato.
- L'altro componente è lattosio monoidrato (vedere paragrafo 2 alla voce "Aerivio Spiromax contiene lattosio").

Descrizione dell'aspetto di Aerivio Spiromax e contenuto della confezione

Aerivio Spiromax è una polvere per inalazione.

Ogni inalatore Aerivio Spiromax contiene 60 inalazioni e ha un corpo bianco e un coperchio del boccaglio di colore giallo semitrasparente.

Confezioni da 1 e 3 inalatori. È possibile che non tutte le confezioni siano commercializzate nel suo Paese.

Titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio

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

Produttore

Norton (Waterford) Limited T/A Teva Pharmaceuticals Ireland
Unit 27/35, IDA Industrial Park, Cork Road, Waterford, Irlanda

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

(Solo per la Polonia) Teva Operations Poland Sp. z o.o. Mogilska 80 Str. 31-546 Kraków, Polonia

Per ulteriori informazioni su questo medicinale, contatti il rappresentante locale del titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio:

België/Belgique/Belgien
Teva Pharma Belgium N.V./S.A./AG
Tel/Tél: +32 3 820 73 73

Lietuva
UAB "Sicor Biotech"
Tel: +370 5 266 02 03

България
Тева Фармасютикълс България ЕООД
Тел: +359 2 489 95 82

Luxembourg/Luxemburg
Teva Pharma Belgium N.V./S.A./AG
Tel/Tél: +32 3 820 73 73

Česká republika
Teva Pharmaceuticals CR, s.r.o.

Magyarország
Teva Gyógyszergyár Zrt

Tel: +420 251 007 111

Danmark

**Teva Denmark A/S
Tlf: +45 44 98 55 11**

Deutschland

**Teva GmbH
Tel: +49 731 402 08**

Eesti

**Teva Eesti esindus UAB Sicor Biotech Eesti
filiaal
Tel: +372 661 0801**

Ελλάδα

**Teva Ελλάς A.E.
Τηλ: +30 210 72 79 099**

España

**Teva Pharma S.L.U.
Tél: +34 91 387 32 80**

France

**Teva Santé
Tél: +33 1 55 91 7800**

Hrvatska

**Pliva Hrvatska d.o.o
Tel: + 385 1 37 20 000**

Ireland

**Teva Pharmaceuticals Ireland
Tel: +353 51 321 740**

Ísland

**Vistor
Simi: +354 535 7000**

Italia

**Teva Italia S.r.l.
Tel: +39 028 917 981**

Κύπρος

**Teva Ελλάς A.E.
Ελλάδα
Τηλ: +30 210 72 79 099**

Latvija

**Sicor Biotech filiāle Latvija
Tel: +371 67 323 666**

Tel.: +36 1 288 64 00

Malta

**Teva Pharmaceuticals Ireland
L-Irlanda
Tel: +353 51 321 740**

Nederland

**Teva Nederland B.V.
Tel: +31 800 0228 400**

Norge

**Teva Norway AS
Tlf: +47 6677 55 90**

Österreich

**ratiopharm Arzneimittel Vertriebs GmbH
Tel: +43 1 97007 0**

Polska

**Teva Pharmaceuticals Polska Sp. z o.o.
Tel.: +48 22 345 93 00**

Portugal

**Teva Pharma - Produtos Farmacêuticos Lda
Tel: +351 21 476 75 50**

România

**Teva Pharmaceuticals S.R.L
Tel: +4021 230 6524**

Slovenija

**Pliva Ljubljana d.o.o.
Tel: +386 1 58 90 390**

Slovenská republika

**Teva Pharmaceuticals Slovakia s.r.o.
Tel: +421 2 5726 7911**

Suomi/Finland

**Teva Finland
Puh/Tel: +358 20 180 5900**

Sverige

**Teva Sweden AB
Tel: +46 42 12 11 00**

United Kingdom

**Teva UK Limited
Tel: +44 1977 628 500**

Questo foglio illustrativo è stato aggiornato il mese AAAA.

Altre fonti d'informazioni

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

Medicinale non più autorizzato