



RIASSUNTO DELLE CARATTERISTICHE DEL PRODOTTO

1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE

SALMETEROLO E FLUTICASONE DOCgen 50 microgrammi/500 microgrammi/dose polvere per inalazione, pre-dosata

2. COMPOSIZIONE QUALITATIVA E QUANTITATIVA

Ogni singola inalazione fornisce una dose erogata (la dose che fuoriesce dal boccaglio) di 43 microgrammi di salmeterolo (come salmeterolo xinafoato) e 432 microgrammi di fluticasone propionato. Ciò corrisponde a una dose preimpostata di 50 microgrammi di salmeterolo (come salmeterolo xinafoato) e 500 microgrammi di fluticasone propionato.

Eccipiente con effetto noto

Ogni dose erogata contiene approssimativamente 13 mg di lattosio (come monoidrato).
Per l'elenco completo degli eccipienti vedere paragrafo 6.1.

3. FORMA FARMACEUTICA

Polvere per inalazione pre-dosata.

Dispositivo in plastica stampata contenente una striscia di alluminio con 60 blister posti a distanza regolare. Ogni blister contiene una quantità pre-dosata di polvere per inalazione di colore da bianca a biancastra.

4. INFORMAZIONI CLINICHE

4.1 Indicazioni terapeutiche

SALMETEROLO E FLUTICASONE DOCgen è indicato negli adulti e negli adolescenti di età pari o superiore a 12 anni.

Asma

SALMETEROLO E FLUTICASONE DOCgen è indicato nel trattamento regolare dell'asma quando l'uso di un prodotto di associazione (β_2 -agonista a lunga durata d'azione e corticosteroide per via inalatoria) è appropriato:

- in pazienti che non sono adeguatamente controllati con corticosteroidi per via inalatoria e con β_2 -agonisti a breve durata d'azione usati "al bisogno"

oppure

- in pazienti che sono già adeguatamente controllati sia con corticosteroidi per via inalatoria sia con β_2 -agonisti a lunga durata d'azione.

Bronco Pneumopatia Cronica Ostruttiva (BPCO)

SALMETEROLO E FLUTICASONE DOCgen è indicato per il trattamento sintomatico di pazienti con BPCO, con una FEV₁<60% del normale previsto (pre-broncodilatatore) ed una storia di riacutizzazioni ripetute, che abbiano sintomi significativi nonostante la terapia regolare con broncodilatatori.

4.2 Posologia e modo di somministrazione

Posologia

I pazienti devono essere informati che SALMETEROLO E FLUTICASONE DOCgen deve essere assunto quotidianamente per un beneficio ottimale, anche quando sono asintomatici.

I pazienti devono essere regolarmente rivalutati da un medico, in modo da garantire che il dosaggio assunto di SALMETEROLO E FLUTICASONE DOCgen sia sempre ottimale e venga modificato solo su indicazione medica. **La dose deve essere titolata alla dose più bassa che consente di mantenere un efficace controllo dei sintomi. Laddove il controllo dei sintomi venisse mantenuto con il dosaggio più basso della associazione somministrato due volte al giorno, il passaggio successivo potrebbe essere quello di testare la somministrazione del solo corticosteroide per via inalatoria.**

In alternativa, i pazienti che richiedono un β_2 agonista a lunga durata d'azione potrebbero passare al trattamento con SALMETEROLO E FLUTICASONE DOCgen somministrato una volta al giorno se, a giudizio del medico prescrittore, ciò rappresentasse una terapia adeguata a mantenere il controllo della malattia.

In caso di una singola somministrazione giornaliera quando il paziente ha una storia di sintomatologia notturna, la dose dovrebbe essere somministrata di sera; mentre, qualora il paziente abbia una storia sintomatologica prevalentemente diurna la somministrazione della dose dovrebbe essere effettuata al mattino.

Ai pazienti deve essere prescritto il dosaggio di SALMETEROLO E FLUTICASONE DOCgen contenente la dose appropriata di fluticasone propionato per la gravità della loro malattia.

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

Dosi raccomandate:

Asma

Adulti e adolescenti a partire dai 12 anni:

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

Una terapia di prova a breve termine con SALMETEROLO E FLUTICASONE DOCgen propionato può essere presa in considerazione come terapia iniziale di mantenimento in adulti o adolescenti con un'asma moderata persistente (definiti come pazienti con sintomi quotidiani, uso giornaliero del medicinale "salvavita" e limitazione del flusso respiratorio da moderata a severa). In questi casi, la dose iniziale raccomandata è due inalazioni di 50 microgrammi di salmeterolo e 100 microgrammi di fluticasone propionato due volte al giorno. Una volta raggiunto il controllo dell'asma, il trattamento deve essere riesaminato valutando l'opportunità di passare al solo corticosteroide per via inalatoria. È importante rivedere regolarmente i pazienti nella fase di riduzione posologica.

Non è stato dimostrato un evidente beneficio in confronto alla sola terapia con fluticasone propionato somministrato per via inalatoria, impiegato come terapia iniziale di mantenimento, quando uno o due dei criteri di gravità sopra descritti non sono soddisfatti.

In generale la terapia con corticosteroidi inalatori resta il trattamento di prima linea per la maggior parte dei pazienti.

SALMETEROLO E FLUTICASONE DOCgen non è indicato per il trattamento iniziale dell'asma lieve.

Popolazione pediatrica

L'uso di SALMETEROLO E FLUTICASONE DOCgen non è raccomandato in bambini con meno di 12 anni. La sicurezza e l'efficacia di SALMETEROLO E FLUTICASONE DOCgen nei bambini con meno di 12 anni non sono state stabilite.

BPCO

Adulti:

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

Gruppi speciali di pazienti:

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

Non vi sono dati disponibili sull'uso di SALMETEROLO E FLUTICASONE DOCgen in pazienti con insufficienza epatica.

Modo di somministrazione

Uso inalatorio.

Istruzioni

SALMETEROLO E FLUTICASONE DOCgen deve essere utilizzato correttamente affinché il trattamento sia efficace. Tutti i pazienti devono essere esortati a leggere attentamente il foglio illustrativo e a seguire le istruzioni per l'uso descritte in dettaglio nel foglio illustrativo. Tutti i pazienti devono essere istruiti dal medico prescrittore su come usare SALMETEROLO E FLUTICASONE DOCgen, specialmente se questa è la prima volta che usano questo inalatore. Questo per garantire che capiscano come usare correttamente l'inalatore.

SALMETEROLO E FLUTICASONE DOCgen deve essere utilizzato seguendo tre semplici passaggi, descritti di seguito:

1. Il dispositivo si apre premendo il blocco di sicurezza rosso e viene attivato facendo scorrere il coperchio del boccaglio color malva (per il dosaggio 50/500 microgrammi) finché non si sente uno scatto.
2. Il paziente deve prima espirare. Poi deve porre il boccaglio in bocca e con le labbra ben chiuse attorno ad esso. La dose può quindi essere inalata attraverso il dispositivo, inspirando regolarmente e profondamente. L'inalatore viene quindi rimosso dalla bocca e il paziente deve trattenere il fiato per circa 10 secondi o per quanto possibile.
3. Il paziente deve quindi espirare delicatamente e ricordarsi di richiudere il coperchio dell'inalatore fino allo scatto.

Si deve inoltre consigliare ai pazienti di sciacquare la bocca con acqua sputandola subito dopo e/o lavare i denti dopo l'inalazione.

4.3 Controindicazioni

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

4.4 Avvertenze speciali e opportune precauzioni d'impiego

Peggioramento della patologia

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

I pazienti non devono iniziare la terapia con SALMETEROLO E FLUTICASONE DOCgen durante un episodio di riacutizzazione dell'asma né con un'asma in significativo peggioramento oppure in fase di acuto peggioramento.

Durante il trattamento con SALMETEROLO E FLUTICASONE DOCgen possono verificarsi sia eventi avversi severi connessi all'asma sia riacutizzazioni. Ai pazienti deve essere chiesto di proseguire con il trattamento ma di consultare un

medico qualora i sintomi dell'asma rimanessero incontrollati o peggiorassero dopo l'inizio della terapia con SALMETEROLO E FLUTICASONE DOCgen.

Un aumento dell'esigenza di ricorrere all'utilizzo di medicinali sintomatici (broncodilatatori a breve durata d'azione), così come una diminuzione nella risposta ai medicinali sintomatici sono indice di un peggioramento del controllo dell'asma ed i pazienti devono essere sottoposti a controllo medico.

Il peggioramento improvviso e progressivo del controllo dell'asma è potenzialmente pericoloso per la vita e il paziente deve essere sottoposto a valutazione medica urgente. Si dovrebbe prendere in considerazione l'aumento della terapia con corticosteroidi.

Una volta che i sintomi dell'asma sono sotto controllo, si può prendere in considerazione la riduzione graduale della dose di SALMETEROLO E FLUTICASONE DOCgen. È importante controllare regolarmente i pazienti durante la fase di riduzione del dosaggio. Deve essere utilizzata la minima dose efficace di SALMETEROLO E FLUTICASONE DOCgen (vedere paragrafo 4.2).

Per i pazienti con BPCO che manifestano riacutizzazioni, è generalmente indicato il trattamento con corticosteroidi sistemici; pertanto i pazienti devono essere istruiti a rivolgersi al medico se i sintomi peggiorano con SALMETEROLO E FLUTICASONE DOCgen.

Interruzione della terapia

Il trattamento con SALMETEROLO E FLUTICASONE DOCgen non deve essere interrotto bruscamente in pazienti con asma a causa del rischio che si verifichi una riacutizzazione. La terapia deve essere ridotta sotto controllo medico.

Anche nei pazienti con BPCO, l'interruzione della terapia può essere associata anche ad un peggioramento dei sintomi e deve essere eseguita sotto controllo medico.

Prudenza in caso di patologie particolari

Come con tutti i farmaci ad uso inalatorio contenenti corticosteroidi, SALMETEROLO E FLUTICASONE DOCgen deve essere somministrato con cautela nei pazienti con tubercolosi polmonare attiva o quiescente e altre infezioni fungine, virali o di altre infezioni delle vie aeree. Se indicato, deve essere iniziato tempestivamente un trattamento appropriato.

Effetti cardiovascolari

Raramente, SALMETEROLO E FLUTICASONE DOCgen può causare aritmie cardiache a dosi terapeutiche elevate, ad es. tachicardia sopraventricolare, extrasistoli e fibrillazione atriale e una lieve riduzione transitoria del potassio sierico.

SALMETEROLO E FLUTICASONE DOCgen deve essere usato con cautela nei pazienti con gravi disturbi cardiovascolari o anomalie del ritmo cardiaco e nei pazienti con diabete mellito, tireotossicosi, ipokaliemia non corretta o pazienti predisposti a bassi livelli di potassio sierico.

Iperglicemia

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

Broncospasmo paradossso

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

SALMETEROLO E FLUTICASONE DOCgen deve essere immediatamente sospeso, il paziente deve essere valutato e, se necessario, deve essere iniziata una terapia alternativa.

Agonisti dei recettori β_2 adrenergici

Sono stati segnalati effetti indesiderati farmacologici del trattamento con β_2 agonisti, come tremore, palpitazioni e cefalea, ma essi tendono a essere transitori e a ridursi con la regolare terapia.

Eccipienti

SALMETEROLO E FLUTICASONE DOCgen contiene circa 13 mg di lattosio monoidrato per singola dose. Questa quantità normalmente non causa problemi in pazienti intolleranti al lattosio. L'eccipiente lattosio contiene piccole quantità di proteine del latte, che possono causare reazioni allergiche.

Effetti sistemici dei corticosteroidi

Possono verificarsi effetti sistemici con qualsiasi corticosteroide inalatorio, in particolare a dosi elevate prescritte per lunghi periodi. Questi effetti sono molto meno probabili che con i corticosteroidi orali. I possibili effetti sistemici includono la sindrome di Cushing, aspetti cushingoidi, soppressione surrenalica, diminuzione della densità minerale ossea, cataratta e glaucoma e, più raramente, una serie di effetti psicologici o comportamentali tra cui iperattività psicomotoria, disturbi del sonno, ansia, depressione o aggressività (in particolare nei bambini) (per informazioni sugli effetti sistemici dei corticosteroidi inalatori negli adolescenti, vedere il sottoparagrafo "Popolazione pediatrica").

È importante, pertanto, che il paziente venga rivalutato regolarmente e che la dose di corticosteroide inalatorio sia ridotta alla dose più bassa con la quale viene mantenuto un controllo efficace dell'asma.

Funzione surrenale

Il trattamento prolungato di pazienti con dosi elevate di corticosteroidi inalatori può provocare soppressione surrenalica e crisi surrenalica acuta. Sono stati descritti anche casi molto rari di soppressione surrenalica e crisi surrenalica acuta con dosi di fluticasone propionato comprese tra 500 e meno di 1.000 microgrammi. Le situazioni che potrebbero potenzialmente scatenare una crisi surrenalica acuta includono traumi, interventi chirurgici, infezioni o qualsiasi rapida

riduzione del dosaggio. I sintomi di esordio sono generalmente vaghi e possono includere anoressia, dolore addominale, perdita di peso, stanchezza, cefalea, nausea, vomito, ipotensione, ridotto livello di coscienza, ipoglicemia e crisi epilettiche. Una copertura aggiuntiva con corticosteroidi sistemici deve essere presa in considerazione durante periodi di stress o interventi chirurgici elettivi.

I benefici della terapia con fluticasone propionato per via inalatoria dovrebbero ridurre al minimo la necessità di steroidi orali, ma i pazienti che passano dagli steroidi orali possono rimanere a rischio di compromissione della riserva surrenalica per un periodo considerevole. Pertanto questi pazienti devono essere trattati con particolare attenzione e la funzione corticosurrenale deve essere regolarmente monitorata. Anche i pazienti che in passato hanno richiesto una terapia di emergenza con corticosteroidi ad alte dosi possono essere a rischio. Questa possibilità di danno residuo dovrebbe essere sempre tenuta presente nelle situazioni di emergenza e di elezione che potrebbero produrre stress, e deve essere considerato un appropriato trattamento con corticosteroidi. L'entità dell'insufficienza surrenalica può richiedere una consulenza specialistica prima delle procedure elettive.

Polmonite in pazienti con BPCO

È stato osservato un aumento dell'incidenza di polmonite, inclusa polmonite che richiedeva ricovero ospedaliero, in pazienti con BPCO trattati con corticosteroidi per via inalatoria. Vi sono evidenze di un aumento del rischio di polmonite con l'aumento della dose di steroidi, ma ciò non è stato dimostrato in modo conclusivo in tutti gli studi.

Non vi sono prove cliniche conclusive di differenze intra-classe nell'entità del rischio di polmonite tra i prodotti a base di corticosteroidi inalatori.

I medici dovrebbero rimanere vigili per il possibile sviluppo di polmonite nei pazienti con BPCO poiché le caratteristiche cliniche di tali infezioni si sovrappongono ai sintomi delle riacutizzazioni della BPCO.

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

Interazioni con altri medicinali

Ritonavir può aumentare notevolmente la concentrazione di fluticasone propionato nel plasma. Pertanto, l'uso concomitante deve essere evitato, a meno che il potenziale beneficio per il paziente non superi il rischio di effetti collaterali sistemici dei corticosteroidi. Vi è anche un aumento del rischio di effetti collaterali sistemici quando si associa fluticasone propionato con altri potenti inibitori del CYP3A (vedere paragrafo 4.5).

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

Disturbo visivo

Con l'uso di corticosteroidi sistemici e topici possono essere segnalati disturbi visivi. Se un paziente presenta sintomi quali visione offuscata o altri disturbi visivi, si deve prendere in considerazione l'invio a un oftalmologo 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.

Popolazione pediatrica

SALMETEROLO E FLUTICASONE DOCgen non è raccomandato per l'uso nei bambini di età inferiore a 12 anni (vedere paragrafo 4.2).

Gli adolescenti < 16 anni che assumono alte dosi di fluticasone propionato (tipicamente ≥ 1.000 microgrammi/die) possono essere particolarmente a rischio. Possono verificarsi effetti sistemici, in particolare a dosi elevate prescritte per lunghi periodi. I possibili effetti sistemici includono la sindrome di Cushing, aspetti cushingoidi, soppressione surrenalica, crisi surrenalica acuta e ritardo della crescita negli adolescenti e, più raramente, una serie di effetti psicologici o comportamentali tra cui iperattività psicomotoria, disturbi del sonno, ansia, depressione o aggressività. Dovrebbe essere presa in considerazione la possibilità di indirizzare l'adolescente a uno specialista in malattie respiratorie pediatriche.

Si raccomanda di monitorare regolarmente l'altezza degli adolescenti sottoposti a trattamento prolungato con corticosteroidi inalatori. **La dose di corticosteroide inalatorio deve essere ridotta alla dose più bassa con la quale viene mantenuto un efficace controllo dell'asma.**

4.5 Interazioni con altri medicinali ed altre forme d'interazione

I bloccanti β adrenergici possono indebolire o antagonizzare l'effetto del salmeterolo. Sia i β -bloccanti non selettivi che quelli selettivi dovrebbero essere evitati a meno che non vi siano ragioni impellenti per il loro uso. Una ipokaliemia potenzialmente grave può derivare dalla terapia con β_2 agonisti. Si consiglia particolare cautela nell'asma acuto grave poiché 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.

Fluticasone propionato

In circostanze normali, dopo la somministrazione per via inalatoria si raggiungono basse concentrazioni plasmatiche di fluticasone propionato, a causa dell'ampio metabolismo di primo passaggio e dell'elevata clearance sistemica mediata dal citocromo CYP3A4 nell'intestino e nel fegato. Pertanto, sono improbabili interazioni clinicamente significative con altri principi attivi mediate dal fluticasone propionato.

In uno studio di interazione condotto su soggetti sani con fluticasone propionato intranasale, ritonavir (un inibitore molto potente del citocromo CYP3A4) 100 mg due volte al giorno, ha aumentato le concentrazioni plasmatiche di fluticasone propionato di diverse centinaia di volte, determinando una marcata riduzione delle concentrazioni sieriche di cortisolo.

Mancano informazioni su questa interazione per il fluticasone propionato per via inalatoria, ma è previsto un marcato aumento dei livelli plasmatici di fluticasone propionato. Sono stati segnalati casi di sindrome di Cushing e soppressione surrenalica. La combinazione deve essere evitata a meno che il beneficio non superi l'aumento del rischio di effetti collaterali sistemici dei glucocorticoidi.

In un piccolo studio su volontari sani, il ketoconazolo, un inibitore del CYP3A leggermente meno potente, ha aumentato l'esposizione del fluticasone propionato dopo una singola inalazione del 150%. Ciò ha comportato una maggiore riduzione del cortisolo plasmatico rispetto al fluticasone propionato da solo. Si prevede inoltre che il trattamento concomitante con altri potenti inibitori del CYP3A, come itraconazolo e prodotti contenenti cobicistat, e inibitori moderati del CYP3A, come l'eritromicina, aumenti l'esposizione sistemica al fluticasone propionato e il rischio di effetti collaterali sistemici. Le combinazioni devono essere evitate a meno che il beneficio non superi il potenziale aumento del rischio di effetti collaterali sistemici dei corticosteroidi, nel qual caso i pazienti devono essere monitorati per gli effetti collaterali sistemici dei corticosteroidi.

Salmeterolo

Potenti inibitori del CYP3A4

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

Non sono stati osservati effetti clinicamente significativi sulla pressione sanguigna, sulla frequenza cardiaca, sulla glicemia e sui livelli di potassio nel sangue. La co-somministrazione con ketoconazolo non ha aumentato l'emivita di eliminazione del salmeterolo né ha aumentato l'accumulo di salmeterolo con dosi ripetute.

La somministrazione concomitante di ketoconazolo deve essere evitata, a meno che i benefici non superino il rischio potenzialmente aumentato di effetti collaterali sistemici del trattamento con salmeterolo. È probabile che vi sia un rischio simile di interazione con altri potenti inibitori del CYP3A4 (ad esempio 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 piccolo ma non statisticamente significativo dell'esposizione al salmeterolo (1,4 volte la C_{max} e 1,2 volte l'AUC). La co-somministrazione con eritromicina non è stata associata ad alcun effetto avverso grave.

4.6 Fertilità, gravidanza e allattamento

Fertilità

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

Gravidanza

Una grande quantità di dati su donne in gravidanza (più di 1.000 esiti di gravidanza) non indica malformazioni o tossicità feto/neonatale correlata al salmeterolo e al fluticasone propionato. Studi sugli animali hanno mostrato tossicità riproduttiva dopo la somministrazione di agonisti dei recettori β_2 adrenergici e glucocorticosteroidi (vedere paragrafo 5.3).

La somministrazione di SALMETEROLO E FLUTICASONE DOCgen a donne in gravidanza deve essere presa in considerazione solo se il beneficio atteso per la madre è maggiore di qualsiasi possibile rischio per il feto.

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

Allattamento

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

Gli studi hanno dimostrato che salmeterolo e fluticasone propionato e i loro metaboliti vengono escreti nel latte dei ratti in allattamento.

Non si può escludere un rischio per i neonati/lattanti allattati con latte materno. Si deve decidere se interrompere l'allattamento con latte materno o interrompere la terapia con SALMETEROLO E FLUTICASONE DOCgen tenendo in considerazione il beneficio dell'allattamento con latte materno per il bambino e il beneficio della terapia per la donna.

4.7 Effetti sulla capacità di guidare e di usare macchinari

SALMETEROLO E FLUTICASONE DOCgen non altera o altera in modo trascurabile la capacità di guidare e di usare macchinari.

4.8 Effetti indesiderati

Riepilogo del profilo di sicurezza

Poiché SALMETEROLO E FLUTICASONE DOCgen contiene salmeterolo e fluticasone propionato, è possibile prevedere il tipo e la gravità delle reazioni avverse associate a ciascuno dei composti. Non vi è incidenza di ulteriori eventi avversi in seguito alla somministrazione concomitante dei due composti.

Di seguito sono riportati gli eventi avversi associati a salmeterolo/fluticasone propionato, elencati in base alla classificazione per sistemi e organi e alla frequenza. Le frequenze sono definite come: molto comune ($\geq 1/10$), comune (da $\geq 1/100$ a $< 1/10$), non comune (da $\geq 1/1.000$ a $< 1/100$), raro (da $\geq 1/10.000$ a $< 1/1.000$) e non nota (non può essere stimata sulla base dei dati disponibili). Le frequenze sono state derivate dai dati degli studi clinici. L'incidenza nel placebo non è stata presa in considerazione.

Classificazione per sistemi e organi	Evento avverso	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	
	Candidiasi esofagea	Raro
Disturbi del sistema immunitario	Reazioni di ipersensibilità accompagnate dalle seguenti manifestazioni:	
	Reazioni di ipersensibilità cutanea	Non comune
	Angioedema (principalmente del viso e edema orofaringeo)	Raro
	Sintomi respiratori (dispnea)	Non comune
	Sintomi respiratori (bronicospasmo)	Raro
Patologie endocrine	Reazioni anafilattiche incluso shock anafilattico	Raro
	Sindrome di Cushing, aspetti Cushingoide, soppressione surrenale, ritardo della crescita in bambini e adolescenti, diminuzione della 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
	Modifiche comportamentali, incluse iperattività psicomotoria e irritabilità (particolarmente nei bambini)	Raro
	Depressione, aggressività (specie nei bambini)	Non nota
Patologie del sistema nervoso	Cefalea	Molto comune ¹
	Tremori	Non comune
Patologie dell'occhio	Cataratta	Non comune
	Glaucoma	Raro ⁴
	Visione offuscata (Vedere anche paragrafo 4.4)	Non nota ⁴
Patologie cardiache	Palpitazioni	Non comune
	Tachicardia	Non comune
	Aritmie cardiache (incluse tachicardia sopraventricolare ed extrasistoli)	Raro
	Fibrillazione atriale	Non comune
	Angina pectoris	Non comune
Patologie respiratorie, toraciche e mediastiniche	Rinofaringite	Molto comune ^{2,3}
	Irritazione della gola	Comune
	Raucedine/disfonia	Comune
	Sinusite	Comune ^{1,3}
	Bronicospasmo paradossso	Raro ⁴
Patologie della cute e del tessuto sottocutaneo	Contusioni	Comune ^{1,3}
Patologie del sistema muscoloscheletrico e del tessuto connettivo	Crampi muscolari	Comune
	Fratture traumatiche	Comune ^{1,3}
	Artralgia	Comune
	Mialgia	Comune

¹ Segnalato comunemente con placebo

² Segnalato molto comunemente con placebo

³ Segnalato nel corso di 3 anni durante uno studio sulla BPCO

⁴ Vedere paragrafo 4.4

⁵ Vedere paragrafo 5.1

Descrizione delle reazioni avverse selezionate

Sono stati segnalati effetti collaterali farmacologici del trattamento con β_2 agonisti, come tremore, palpitazioni e cefalea, ma tendono ad essere transitori e si riducono con la terapia regolare.

Come con altre terapie inalatorie, dopo la somministrazione può verificarsi broncospasmo paradossico con un immediato aumento del respiro sibilante e del respiro affannoso. Il broncospasmo paradossico risponde a un broncodilatatore ad azione rapida e deve essere trattato immediatamente. SALMETEROLO E FLUTICASONE DOCgen deve essere interrotto immediatamente, il paziente deve essere sottoposto a controlli medici e, se necessario, istituita una terapia alternativa.

A causa del componente fluticasone propionato, in alcuni pazienti possono verificarsi raucedine e candidosi (mughetto) della bocca e della gola e, raramente, dell'esofago. Sia la raucedine che l'incidenza della candidosi possono essere alleviate sciacquando la bocca con acqua e/o lavando i denti dopo l'uso del prodotto. La candidosi sintomatica della bocca e della gola può essere trattata con una terapia antifungina topica pur continuando con SALMETEROLO E FLUTICASONE DOCgen.

Popolazione pediatrica

I possibili effetti sistemici comprendono la sindrome di Cushing, aspetti cushingoidi, la soppressione surrenalica e il ritardo della crescita nei bambini e negli adolescenti (vedere paragrafo 4.4). I bambini possono anche manifestare ansia, disturbi del sonno e cambiamenti comportamentali, tra cui iperattività e irritabilità.

Segnalazione di reazioni avverse sospette

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

4.9 Sovradosaggio

Non sono disponibili dati provenienti da studi clinici sul sovradosaggio con salmeterolo/fluticasone, tuttavia di seguito vengono riportati i dati relativi al sovradosaggio di entrambi i farmaci:

Salmeterolo

I segni e i sintomi del sovradosaggio di salmeterolo sono capogiro, aumento della pressione sistolica, tremore, cefalea e tachicardia. Se è necessario interrompere la terapia con SALMETEROLO E FLUTICASONE DOCgen a causa di un sovradosaggio del β -agonista contenuto nel medicinale, dovrà essere considerata una terapia steroidea sostitutiva appropriata. Inoltre, si potrà manifestare ipokaliemia e sarà necessario monitorare i livelli sierici di potassio. Si dovrà considerare una reintegrazione di potassio.

Fluticasone propionato

Sovradosaggio acuto: l'inalazione acuta di dosi di fluticasone propionato superiori a quelle raccomandate può portare alla soppressione temporanea della funzione surrenale. Non sono necessarie misure di emergenza poiché la funzione surrenalica viene ripristinata in pochi giorni, come verificato dalle misurazioni del cortisolo plasmatico.

Sovradosaggio cronico di fluticasone propionato per via inalatoria: la riserva surrenalica deve essere monitorata e può essere necessario un trattamento con un corticosteroide sistemico. Una volta stabilizzato, il trattamento deve essere continuato con un corticosteroide inalatorio alla dose raccomandata. Fare riferimento al paragrafo 4.4: *rischio di soppressione surrenalica*.

Nei casi di sovradosaggio acuto e cronico da fluticasone propionato, la terapia con SALMETEROLO E FLUTICASONE DOCgen deve essere continuata ad un dosaggio adeguato per il controllo dei sintomi.

5. PROPRIETÀ FARMACOLOGICHE

5.1 Proprietà farmacodinamiche

Categoria farmacoterapeutica: farmaci adrenergici in associazione con corticosteroidi o altri farmaci, esclusi anticolinergici, codice ATC: R03AK06

Meccanismo d'azione ed effetti farmacodinamici

SALMETEROLO E FLUTICASONE DOCgen contiene salmeterolo e fluticasone propionato che hanno differenti modalità d'azione. I rispettivi meccanismi d'azione di entrambi i principi attivi sono discussi di seguito:

Salmeterolo:

Il salmeterolo è un agonista selettivo dei recettori adrenergici β_2 a lunga durata d'azione (12 ore) con una lunga catena laterale che si lega all'eso-sito del recettore.

Il salmeterolo produce una broncodilatazione di durata maggiore, pari ad almeno 12 ore, rispetto alle dosi raccomandate dei convenzionali β_2 agonisti a breve durata d'azione.

Fluticasone propionato:

Il fluticasone propionato somministrato per inalazione alle dosi raccomandate esercita un'azione antinfiammatoria glucocorticoidica a livello polmonare, con conseguente riduzione dei sintomi e delle esacerbazioni dell'asma, con minori effetti avversi rispetto a quando i corticosteroidi vengono somministrati per via sistemica.

Efficacia e sicurezza clinica

Gli studi descritti di seguito (GOAL, TORCH e SMART) sono stati condotti con questa/e stessa combinazione/i a dose fissa, salmeterolo xinafoato e fluticasone propionato, ma hanno studiato un prodotto precedentemente autorizzato; gli studi descritti non sono stati effettuati con SALMETEROLO E FLUTICASONE DOCgen.

Salmeterolo/fluticasone propionato – Studi clinici sull'asma

Uno studio di dodici mesi (Gaining Optimal Asthma Control, GOAL), condotto su 3.416 pazienti adulti e adolescenti con asma persistente, ha confrontato la sicurezza e l'efficacia di salmeterolo/fluticasone propionato rispetto ai corticosteroidi inalatori (fluticasone propionato) da soli per determinare se gli obiettivi della gestione dell'asma fossero realizzabili. Il trattamento è stato incrementato ogni 12 settimane fino al raggiungimento del ****controllo totale** o alla dose più alta del medicinale in studio. GOAL ha mostrato che un numero maggiore di pazienti trattati con salmeterolo/fluticasone propionato ha raggiunto il controllo dell'asma rispetto ai pazienti trattati con corticosteroidi inalatori (ICS) da soli e questo controllo è stato ottenuto con una dose di corticosteroide inferiore.

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

I risultati complessivi dello studio hanno mostrato:

Percentuale di pazienti che ha ottenuto un *buon controllo (BC) e un **controllo totale (CT) dell'asma nel corso di 12 mesi	Salmeterolo/FP		FP	
	BC	CT	BC	CT
Trattamento pre-studio				
Senza ICS (solo SABA)	78%	50%	70%	40%
Dose ridotta 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 un punteggio dei sintomi maggiore di 1 (punteggio dei sintomi pari a 1 definito come "sintomi per un unico periodo breve durante la 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 acutizzazioni e assenza di effetti secondari che comportano una variazione della terapia.

**Controllo totale dell'asma: assenza di sintomi, alcun uso di SABA, picco di flusso espiratorio mattutino previsto pari o superiore all'80%, assenza di risvegli notturni, assenza di acutizzazioni e assenza di effetti secondari che comportano una variazione della terapia.

I risultati di questo 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 persistente moderata per i quali è ritenuto essenziale un controllo rapido dell'asma (vedere paragrafo 4.2).

Uno studio in doppio cieco, randomizzato, a gruppi paralleli, condotto su 318 pazienti con asma persistente di età ≥18 anni, ha valutato 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 dimostrato che raddoppiando le inalazioni per ogni dosaggio di salmeterolo/fluticasone propionato per un massimo di 14 giorni ha comportato un lieve aumento degli eventi avversi correlati al β-agonista (tremore: 1 paziente [1%] vs 0, palpitazioni: 6 [3%] vs 1 [<1%], crampi muscolari: 6 [3%] vs 1 [<1%]) e un'incidenza simile di eventi avversi legati al corticosteroide inalatorio (ad es. candidiasi orale: 6 [6%] vs 16 [8%], raucedine: 2 [2%] vs 4 [2%]) rispetto ad un'inalazione unica due volte al giorno. Il medico deve considerare il lieve aumento degli eventi avversi correlati al β-agonista qualora consideri di raddoppiare la dose di salmeterolo e fluticasone propionato nei pazienti adulti che necessitano una terapia aggiuntiva con corticosteroidi inalatori a breve termine (fino a 14 giorni).

Salmeterolo/fluticasone propionato - studi clinici sulla BPCO

Lo studio TORCH, della durata di 3 anni, ha valutato l'efficacia della terapia con salmeterolo/fluticasone propionato 50/500 microgrammi due volte al giorno, salmeterolo 50 microgrammi due volte al giorno, fluticasone propionato (FP) 500 microgrammi due volte al giorno o placebo sulla mortalità per tutte le cause nei pazienti con BPCO. I pazienti con BPCO con un FEV₁ al basale (pre-broncodilatatore) <60% rispetto al valore normale previsto sono stati randomizzati al trattamento in doppio cieco. Durante lo studio, ai pazienti è stato concesso di seguire 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 per tutti i pazienti, a prescindere dall'interruzione del farmaco in

studio. L'endpoint primario è stata la riduzione della mortalità per tutte le cause a 3 anni per il salmeterolo/fluticasone propionato rispetto al placebo.

	Placebo N = 1524	Salmeterolo 50 N = 1521	FP 500 N = 1534	Salmeterolo/fluticasone propionato 50/500 N = 1533
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 rispetto al placebo (IC) p-value	N/A	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 di fluticasone propionato e salmeterolo 500/50 rispetto ai componenti (IC) p-value	N/A	0,932 (0,77; 1,13) 0,481	0,774 (0,64; 0,93) 0,007	N/A

¹ P-value non significativo dopo l'aggiustamento per 2 analisi intermedie sul raffronto 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 nel corso di 3 anni, ma non ha raggiunto il livello di significatività statistica $p \leq 0,05$.

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

Il numero medio di acutizzazioni all'anno, da moderate a gravi, è stato significativamente ridotto con il salmeterolo/fluticasone propionato (FP) rispetto al trattamento con il salmeterolo, il FP e il placebo (tasso medio nel gruppo del salmeterolo/fluticasone propionato pari allo 0,85 rispetto allo 0,97 nel gruppo del salmeterolo, allo 0,93 nel gruppo del FP e all'1,13 nel gruppo del placebo). Questo si traduce in una riduzione del 25% della percentuale di acutizzazioni da moderate a gravi (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%, $p = 0,024$). Il salmeterolo e il FP hanno ridotto significativamente le percentuali di acutizzazioni rispetto al placebo del 15% (IC 95%: da 7% a 22%; $p < 0,001$) e del 18% (IC 95%: da 11% a 24%; $p < 0,001$) rispettivamente.

La qualità della vita correlata alla salute (HRQoL - Health Related Quality of Life), misurata attraverso il St George's Respiratory Questionnaire (SGRQ), è migliorata con tutte le terapie attive rispetto al placebo. Il miglioramento medio nel corso di 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 la polmonite, riferita come evento avverso, è stata del 12,3% per il placebo, del 13,3% per il salmeterolo, del 18,3% per il FP e del 19,6% per il salmeterolo/fluticasone propionato (rapporto di rischio per il salmeterolo/fluticasone propionato rispetto al placebo: 1,64, IC 95%: da 1,33 a 2,01, $p < 0,001$).

Non si è verificato un aumento dei decessi legati alla polmonite; i decessi dei pazienti avvenuti durante il trattamento attribuiti principalmente alla polmonite sono stati di 7 per il placebo, 9 per il salmeterolo, 13 per il FP e 8 per il salmeterolo/fluticasone propionato. La differenza nella probabilità di fratture ossee non è stata significativa (del 5,1% per il placebo, del 5,1% per il salmeterolo, del 5,4% per il FP e del 6,3% per il salmeterolo/fluticasone propionato; rapporto di rischio per il salmeterolo/fluticasone propionato rispetto al placebo: 1,22, 95% IC: da 0,87 a 1,72, $p = 0,248$).

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

Gli studi SCO40043 e SCO100250 sono stati randomizzati, in doppio cieco, a gruppi paralleli, replicati, volti a raffrontare l'effetto del salmeterolo/fluticasone propionato 50/250 microgrammi due volte al giorno (una dose non autorizzata per il trattamento della BPCO nell'Unione europea) con salmeterolo 50 microgrammi due volte al giorno sulla percentuale annuale di acutizzazioni moderate/ gravi nei soggetti affetti da BPCO con FEV₁ previsto inferiore al 50% ed acutizzazioni all'anamnesi. Le acutizzazioni moderate/ gravi 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 un periodo di *run-in* di 4 settimane, durante il quale tutti i soggetti hanno ricevuto salmeterolo/FP 50/250 in aperto per standardizzare la terapia farmacologica della BPCO e stabilizzare la patologia prima della randomizzazione in cieco al farmaco dello 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 del periodo di *run-in*, i partecipanti hanno interrotto l'uso dei farmaci anti-BPCO precedenti, ad eccezione dei broncodilatatori a breve durata d'azione. L'uso concomitante di broncodilatatori a lunga durata d'azione (β_2 -agonisti e anticolinergici) e preparati combinati con ipratropio/salbutamolo, β_2 -agonisti orali e preparati a base di teofillina non era consentito durante il periodo di

trattamento. I corticosteroidi orali e gli antibiotici sono stati consentiti per il trattamento acuto delle acutizzazioni della BPCO secondo linee guida specifiche. I soggetti hanno usato salbutamolo in base alla necessità per tutta la durata degli studi.

I risultati di entrambi gli studi hanno dimostrato che il trattamento con salmeterolo/fluticasone propionato 50/250 ha comportato una percentuale annuale significativamente ridotta di acutizzazioni moderate/gravi 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 acutizzazione moderata/grave, tasso annuale di acutizzazioni richiedenti l'uso di corticosteroidi orali e FEV₁ mattutino pre-dose) erano significativamente a favore del 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 relativi a polmonite sono stati osservati in 55 soggetti (7%) nel gruppo salmeterolo/fluticasone propionato 50/250 microgrammi due volte al giorno e in 25 soggetti (3%) nel gruppo salmeterolo. La maggiore incidenza di segnalazioni di polmonite con salmeterolo/fluticasone propionato 50/250 microgrammi due volte al giorno sembra essere di entità simile all'incidenza riferita dopo il trattamento con salmeterolo/fluticasone propionato 50/500 microgrammi due volte al giorno nello studio TORCH.

Asma

Studio SMART (Salmeterol Multi-center Asthma Research Trial)

Il Salmeterol Multi-center Asthma Research Trial (SMART) è stato uno studio statunitense della durata di 28 settimane che ha valutato la sicurezza del salmeterolo rispetto al placebo aggiunto alla terapia abituale in soggetti adulti e adolescenti.

Sebbene non siano emerse differenze significative nell'endpoint primario combinato, numero di morti per cause respiratorie e condizioni di natura respiratoria pericolose per la vita, lo studio ha mostrato un aumento significativo dei decessi correlati all'asma nei pazienti che avevano assunto salmeterolo (13 morti su 13.176 pazienti nel gruppo di trattamento con salmeterolo rispetto a 3 morti su 13.179 pazienti nel gruppo con placebo).

Lo studio non è stato progettato per valutare l'impatto dell'uso concomitante del corticosteroide per via inalatoria e solo il 47% dei soggetti ha riferito l'uso di ICS al basale.

Sicurezza ed efficacia di salmeterolo-FP versus FP nell'asma

Sono stati condotti due studi multicentrici della durata di 26 settimane per confrontare la sicurezza e l'efficacia di salmeterolo-FP rispetto al solo FP, uno in soggetti adulti e adolescenti (studio AUSTRI) e l'altro in soggetti pediatrici di 4-11 anni (studio VESTRI). Per entrambi gli studi, i soggetti arruolati avevano asma persistente da moderato a severo con anamnesi di ospedalizzazione correlata all'asma o esacerbazione dell'asma nell'anno precedente. L'obiettivo principale di ogni studio era di determinare se l'aggiunta di LABA alla terapia ICS (salmeterolo-FP) era non inferiore a ICS (FP) da sola in termini di rischio di eventi gravi asmatici (ospedalizzazione asmatica, intubazione endotracheale e morte). Un obiettivo secondario di efficacia di questi studi era di valutare se ICS/LABA (salmeterolo-FP) fosse superiore alla terapia ICS da sola (FP) in termini di severa riacutizzazione dell'asma (definita come deterioramento dell'asma che richiede l'uso di corticosteroidi sistemici per almeno 3 giorni o un ricovero in ospedale o visita al pronto soccorso a causa di asma che ha richiesto corticosteroidi sistemici).

Un totale di 11.679 e 6.208 soggetti sono stati randomizzati e hanno ricevuto il trattamento negli studi AUSTRI e VESTRI, rispettivamente. Per l'endpoint primario di sicurezza, la non inferiorità è stata raggiunta per entrambi gli studi (vedere la tabella seguente).

Eventi gravi correlati all'asma negli studi di 26 settimane AUSTRI e VESTRI

	AUSTRI		VESTRI	
	Salmeterolo-FP (n = 5.834)	FP da solo (n = 5.845)	Salmeterolo-FP (n = 3.107)	FP da solo (n = 3.101)
Endpoint composito (ospedalizzazioni correlate all'asma, intubazione endotracheale o decesso)	34 (0,6%)	33 (0,6%)	27 (0,9%)	21 (0,7%)
Rapporto di rischio (95% IC) Salmeterolo-FP/FP	1.029 (0,638-1,662) ^a		1.285 (0,726-2,272) ^b	
Morte	0	0	0	0
Ospedalizzazioni correlate all'asma	34	33	27	21
Intubazione endotracheale	0	2	0	0

^a Se la stima superiore del 95% risultante per il rischio relativo era inferiore a 2,0, è stata stabilita la non inferiorità.

^b Se la stima risultante del 95% superiore per il rischio relativo era inferiore a 2.675, è stata stabilita la non inferiorità.

Per l'endpoint secondario di efficacia, la riduzione del tempo alla prima riacutizzazione dell'asma per salmeterolo-FP rispetto a FP è stata osservata in entrambi gli studi, tuttavia solo nello studio AUSTRI ha incontrato rilevanza statistica:

	AUSTRI		VESTRI	
	Salmeterolo-FP (n = 5.834)	FP da solo (n = 5.845)	Salmeterolo-FP (n = 3.107)	FP da solo (n = 3.101)
Numero di soggetti con una riacutizzazione di asma	480 (8%)	597 (10%)	265 (9%)	309 (10%)
Salmeterolo-FP/FP rapporto del rischio (95% IC)	0,787 (0,698-0,888)		0,859 (0,729-1,012)	

Popolazione pediatrica

SALMETEROLO E FLUTICASONE DOCgen non è indicato nei bambini di età inferiore a 12 anni (vedere paragrafo 4.2) Gli studi descritti di seguito sono stati effettuati con un prodotto precedentemente autorizzato; gli studi descritti non sono stati effettuati con SALMETEROLO E FLUTICASONE DOCgen.

Nello studio SAM101667, condotto su 158 bambini di età compresa tra 6 e 16 anni con asma sintomatica, la concomitanza di salmeterolo/ fluticasone propionato è stata efficace tanto quanto una dose doppia di fluticasone propionato in termini di controllo dei sintomi e funzione polmonare. Lo studio non prevedeva la valutazione degli effetti sulle acutizzazioni.

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 o salmeterolo 50 microgrammi + fluticasone propionato 100 microgrammi entrambi due volte al giorno, entrambi i bracci di trattamento hanno sperimentato un aumento del 14% picco di flusso espiratorio nonché miglioramenti nel punteggio dei sintomi e nell'uso di salvataggio di salbutamolo. Non sono state riscontrate differenze tra i due bracci di trattamento. Non sono state riscontrate differenze nei parametri di sicurezza tra i due bracci di trattamento.

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

Medicinali contenenti fluticasone propionato nell'asma durante la gravidanza

Uno studio di coorte epidemiologico retrospettivo osservazionale che utilizza cartelle cliniche elettroniche del Regno Unito è stato condotto per valutare il rischio di Malformazioni Congenite Maggiori (MCM) in seguito all'esposizione nel primo trimestre al solo FP inalato e al salmeterolo-FP rispetto agli ICS non contenenti FP. In questo studio non è stato incluso alcun placebo come confronto.

All'interno della coorte asmatica di 5.362 gravidanze esposte a ICS nel primo trimestre, sono stati identificati 131 MCM diagnosticati; 1.612 (30%) sono stati esposti a FP o salmeterolo-FP di cui sono state identificate 42 MCM diagnosticate. L'odds ratio aggiustato per MCM diagnosticate entro 1 anno era 1,1 (IC 95%: 0,5 ± 2,3) per le donne esposte a FP rispetto a quelle non esposte a FP ICS con asma moderato e 1,2 (IC 95%: 0,7 ± 2,0) per le donne con asma da considerevole a severa. Non è stata identificata alcuna differenza nel rischio di MCM in seguito all'esposizione nel primo trimestre al solo FP rispetto a salmeterolo-FP. Il rischio assoluto di MCM negli strati di gravità dell'asma variava da 2,0 a 2,9 per 100 gravidanze esposte a FP, un valore paragonabile ai risultati di uno studio su 15.840 gravidanze non esposte a terapie per l'asma nel General Practice Research Database (2,8 eventi di MCM per 100 gravidanze).

5.2 Proprietà farmacocinetiche

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

Salmeterolo

Il salmeterolo agisce localmente nel polmone, per cui i livelli plasmatici non sono indicativi degli effetti terapeutici. Inoltre, sono disponibili solo dati limitati sulla farmacocinetica del salmeterolo data la difficoltà tecnica di analizzare il farmaco nel plasma, dovuta alle basse concentrazioni plasmatiche (circa 200 picogrammi/mL o meno) rilevate dopo l'inalazione della dose.

Fluticasone propionato

La biodisponibilità assoluta di una singola dose di fluticasone propionato inalato nei soggetti sani può variare tra circa il 5 e l'11% della dose nominale in base al tipo di inalatore utilizzato. Nei pazienti con asma o BPCO si è osservato una minore esposizione sistemica al fluticasone propionato inalato.

Assorbimento

L'assorbimento sistemico avviene principalmente attraverso i polmoni ed è inizialmente rapido poi prolungato. La parte rimanente della dose inalata può essere ingerita ma contribuisce in misura minima all'esposizione sistemica a causa

della bassa solubilità in acqua e del metabolismo pre-sistemico, con conseguente disponibilità orale inferiore all'1%. Si verifica un aumento lineare dell'esposizione sistemica all'aumentare della dose inalata.

Distribuzione

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

Biotrasformazione

Il fluticasone propionato viene eliminato molto rapidamente dalla circolazione sistemica. La via principale è il metabolismo in un metabolita inattivo dell'acido carbossilico, da parte dell'enzima CYP3A4 del citocromo P450. Nelle feci si ritrovano anche altri metaboliti non identificati.

Eliminazione

La clearance renale del fluticasone propionato è trascurabile. Meno del 5% della dose viene escreto nelle urine, principalmente sotto forma di metaboliti. La parte principale della dose viene eliminata nelle feci sotto forma di metaboliti e di farmaco inalterato.

Popolazione pediatrica

SALMETEROLO E FLUTICASONE DOCgen non è indicato nei bambini di età inferiore a 12 anni.

Gli studi descritti di seguito sono stati effettuati con un prodotto precedentemente autorizzato; gli studi descritti non sono stati effettuati con SALMETEROLO E FLUTICASONE DOCgen.

In un'analisi farmacocinetica di popolazione riguardante i dati provenienti da 9 studi clinici controllati con diversi dispositivi (inalatore a polvere secca, inalatore a dose preimpostata) 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 al fluticasone propionato maggiore dopo la terapia con salmeterolo/fluticasone propionato inalatore a polvere secca 50/100 rispetto a fluticasone propionato inalatore a polvere secca 100.

Rapporto della media geometrica [IC al 90%] per il confronto tra salmeterolo/fluticasone propionato e fluticasone propionato a polvere secca nelle popolazioni di bambini e adolescenti/adulti

Trattamento (test vs. rif)	Popolazione	AUC	C_{max}
salmeterolo/fluticasone propionato polvere secca per inalazione 50/100 vs fluticasone propionato polvere secca per inalazione 100	Bambini (4–11 anni)	1,20 [1,06 – 1,37]	1,25 [1,11 – 1,41]
salmeterolo/fluticasone propionato polvere secca per inalazione 50/100 vs fluticasone propionato polvere secca per inalazione 100	Adolescente/ adulto (≥12anni)	1,52 [1,08 – 2,13]	1,52 [1,08 – 2,16]

L'effetto di 21 giorni di trattamento con salmeterolo/fluticasone inalatore 25/50 microgrammi (2 inalazioni due volte al giorno con o senza distanziatore) o salmeterolo/fluticasone per inalatore polvere secca 50/100 microgrammi (1 inalazione due volte al giorno) è stato valutato in 31 bambini di età compresa tra 4 e 11 anni con asma lieve. L'esposizione sistemica al salmeterolo è stata simile per l'inalatore di salmeterolo/fluticasone, l'inalatore di salmeterolo/fluticasone con distanziatore e l'inalatore di salmeterolo/fluticasone a polvere secca (126 pg ora/mL [IC 95%: 70, 225], 103 pg ora/mL [95% IC: 54, 200] e 110 pg ora/mL [IC 95%: 55, 219], rispettivamente). L'esposizione sistemica al fluticasone propionato è stata simile per l'inalatore di salmeterolo/fluticasone con distanziatore (107 pg ora/mL [IC al 95%: 45,7, 252,2]) e per l'inalatore di salmeterolo/fluticasone a polvere secca (138 pg ora/mL [IC al 95%: 69,3, 273,2]), ma inferiore per l'inalatore salmeterolo/fluticasone (24 pg ora/mL [IC 95%: 9,6, 60,2]).

5.3 Dati preclinici di sicurezza

Gli unici elementi di preoccupazione per la sicurezza d'uso nell'uomo derivati da studi sugli animali in cui il salmeterolo e il fluticasone propionato sono stati somministrati separatamente erano gli effetti associati ad azioni farmacologiche esagerate.

Negli studi sulla riproduzione animale, è stato dimostrato che i glucocorticosteroidi inducono malformazioni (palatoschisi, malformazioni scheletriche). Tuttavia, questi risultati sperimentali sugli animali non sembrano essere rilevanti per l'uomo a cui sono state somministrate le dosi raccomandate. Studi sugli animali con salmeterolo hanno mostrato tossicità embriofetale solo a livelli di esposizione elevati. In seguito alla co-somministrazione, nei ratti è stato riscontrato un aumento dell'incidenza di arteria ombelicale trasposta e di ossificazione incompleta dell'osso occipitale a dosi associate

ad anomalie note indotte dai glucocorticoidi. Né il salmeterolo xinafoato né il fluticasone propionato hanno mostrato alcun potenziale di tossicità genetica.

6. INFORMAZIONI FARMACEUTICHE

6.1 Elenco degli eccipienti

Lattosio monoidrato (contiene proteine del latte).

6.2 Incompatibilità

Non pertinente.

6.3 Periodo di validità

2 anni

6.4 Precauzioni particolari per la conservazione

Non conservare a temperatura superiore a 30 °C.

6.5 Natura e contenuto del contenitore

La polvere per inalazione è contenuta in blister preformati su un foglio in alluminio/OPA/PVC, coperti con un foglio pelabile in pellicola PETP/carta/PVC.

Il blister è contenuto in un dispositivo di plastica bianca stampata con un copriboccaglio scorrevole color malva (per la concentrazione di 50/500 microgrammi), con una chiusura di sicurezza rossa.

L'inalatore è confezionato in una busta di alluminio triplo laminato composta da pellicola di poliestere/ADH/alluminio/ADH/polietilene.

I dispositivi in plastica sono disponibili in astucci di cartone, che contengono:

1 inalatore x 60 dosi di SALMETEROLO E FLUTICASONE DOCgen
oppure 2 inalatori x 60 dosi di SALMETEROLO E FLUTICASONE DOCgen
oppure 3 inalatori x 60 dosi di SALMETEROLO E FLUTICASONE DOCgen
oppure 10 inalatori x 60 dosi di SALMETEROLO E FLUTICASONE DOCgen

È possibile che non tutte le confezioni siano commercializzate.

6.6 Precauzioni particolari per lo smaltimento e la manipolazione

SALMETEROLO E FLUTICASONE DOCgen rilascia una polvere che viene inalata nei polmoni. Un indicatore di dose sul dispositivo indica il numero di dosi rimaste. Per istruzioni dettagliate per l'uso consultare il foglio illustrativo per il paziente.

Qualsiasi medicinale non utilizzato o materiale di scarto deve essere smaltito in conformità con le normative locali.

7. TITOLARE DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

DOC Generici S.r.l.
Via Turati 40 - 20121 Milano
Italia

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

050876097 50 microgrammi/500 microgrammi/dose polvere per inalazione, pre-dosata - 1 inalatore da 60 dosi in blister OPA/PVC/AI-PETP/Carta/PVC
050876109 50 microgrammi/500 microgrammi/dose polvere per inalazione, pre-dosata - 2 inalatori da 60 dosi in blister OPA/PVC/AI-PETP/Carta/PVC
050876111 50 microgrammi/500 microgrammi/dose polvere per inalazione, pre-dosata - 3 inalatori da 60 dosi in blister OPA/PVC/AI-PETP/Carta/PVC
050876123 50 microgrammi/500 microgrammi/dose polvere per inalazione, pre-dosata - 10 inalatori da 60 dosi in blister OPA/PVC/AI-PETP/Carta/PVC

9. DATA DELLA PRIMA AUTORIZZAZIONE/RINNOVO DELL'AUTORIZZAZIONE

Data della prima autorizzazione: 23 gennaio 2024

10. DATA DI REVISIONE DEL TESTO

Gennaio 2024