RIASSUNTO DELLE CARATTERISTICHE DEL PRODOTTO

1. **DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE**
SALMETEDUR 25 microgrammi/erogazione Sospensione pressurizzata per inalazione

2. **COMPOSIZIONE QUALITATIVA E QUANTITATIVA**
Ogni dose erogata (dose che fuoriesce dal boccaglio dell'inalatore) fornisce 21 microgrammi di salmeterolo. Ciò corrisponde a una dose pre-dosata di 25 microgrammi di salmeterolo, equivalente a 36,3 microgrammi di salmeterolo xinafoato.

Una dose è pari a due erogazioni.
Un contenitore sotto pressione è predisposto per 120 erogazioni, pari a 60 dosi.

Un contenitore sotto pressione contiene:
Principio attivo (valore nominale):

salmeterolo xinafoato	4,36 mg
pari a salmeterolo	3,0 mg

Il contenitore contiene un volume di sospensione aggiuntivo pari a 40 erogazioni al fine di ottimizzare la disponibilità delle 120 erogazioni nominali, per un totale di salmeterolo xinafoato di 5,8 mg pari a salmeterolo 4,0 mg.

Per l'elenco completo degli eccipienti, vedere paragrafo 6.1

3. **FORMA FARMACEUTICA**
Sospensione pressurizzata per inalazione
Aspetto: sospensione bianca

4. **INFORMAZIONI CLINICHE**

4.1. Indicazioni terapeutiche
Terapia sintomatica prolungata degli stati broncospastici. Non sostitutiva della terapia patogenetica e del trattamento della crisi acuta d'asma con beta2-agonisti a rapida insorgenza d'azione. Nel trattamento dell'asma deve essere usato solo in aggiunta ai corticosteroidi.
Trattamento a lungo termine dell'ostruzione bronchiale reversibile in pazienti con broncopneumopatia cronica ostruttiva (BPCO).

4.2. Posologia e modo di somministrazione

Posologia

ASMA
Adulti:
due inalazioni (2 x 25 microgrammi di salmeterolo) due volte al giorno.

Nei pazienti con ostruzione delle vie aeree particolarmente grave nei quali persistano i sintomi, la dose può essere aumentata fino ad un massimo di 4 inalazioni (4 x 25 microgrammi di salmeterolo) due volte al giorno.

Bambini di età superiore ai 4 anni:

Agenzia Italiana del Farmaco

Documento reso disponibile da AIFA il 18/01/2023
Esula dalla competenza dell'AIFA ogni eventuale disputa concernente i diritti di proprietà industriale e la tutela brevettuale dei dati relativi all'AIC dei medicinali e, pertanto, l'Agenzia non può essere ritenuta responsabile in alcun modo di eventuali violazioni da parte del titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio (o titolare AIC).

due inalazioni (2 x 25 microgrammi di salmeterolo) due volte al giorno.

Bambini di età inferiore ai 4 anni:
Al momento non vi sono sufficienti dati clinici sull'uso del salmeterolo nei bambini al di sotto dei 4 anni di età.

BRONCOPNEUMOPATIA CRONICA OSTRUTTIVA (BPCO)
Adulti:
due inalazioni (2 x 25 microgrammi di salmeterolo) due volte al giorno.

Si raccomanda, per ottenere il massimo beneficio nella terapia delle affezioni ostruttive reversibili delle vie aeree, di usare il salmeterolo regolarmente.

L'insorgenza di una consistente broncodilatazione (miglioramento del FEV1 superiore al 15%) si verifica entro 10-20 minuti. La completa attività terapeutica si raggiunge dopo le prime dosi del farmaco.
L'effetto broncodilatatore si mantiene per circa 12 ore con particolari vantaggi per il controllo dei sintomi notturni dell'asma, della BPCO e per le crisi asmatiche indotte dall'esercizio fisico.

Dato che con questa classe di farmaci, a dosaggi elevati, possono comparire effetti indesiderati, il dosaggio e la frequenza delle inalazioni devono essere variati solo su indicazione del medico; pertanto nel caso si rendesse necessaria una immediata broncodilatazione addizionale non è consigliabile superare il dosaggio massimo indicato di salmeterolo, ma ricorrere ad un beta2-agonista inalatorio a più breve durata d'azione.

Nei pazienti con scarsa capacità di coordinamento dei movimenti possono essere impiegati opportuni apparecchi distanziatori oppure si può ricorrere all'uso della formulazione in polvere (SALMETEDUR Polvere per inalazione in inalatore DISKUS).

Popolazioni speciali
Non sono necessari aggiustamenti del dosaggio nei pazienti anziani o nei pazienti con funzionalità renale ridotta.

Modo di somministrazione

SALMETEDUR va somministrato esclusivamente per via inalatoria.

I pazienti devono essere istruiti al corretto uso dell'inalatore e il corretto uso deve essere verificato regolarmente, raccomandando di leggere attentamente il foglio illustrativo.

Controllo dell’inalatore:
Al primo utilizzo o se il contenitore sotto pressione non viene utilizzato per una settimana o per un periodo di tempo superiore, togliere il cappuccio stringendolo leggermente ai lati, agitare energicamente l’inalatore e rilasciare due erogazioni a perdere per assicurarsi che funzioni.

Impiego dell’inalatore:

Agenzia Italiana del Farmaco

Documento reso disponibile da AIFA il 18/01/2023
Esula dalla competenza dell’AIFA ogni eventuale disputa concernente i diritti di proprietà industriale e la tutela brevettuale dei dati relativi all’AIC dei medicinali e, pertanto, l’Agenzia non può essere ritenuta responsabile in alcun modo di eventuali violazioni da parte del titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio (o titolare AIC).

Figura 1

Figura 2

1. Togliere il cappuccio protettivo del boccaglio, stringendolo leggermente ai lati.

2. Controllare l'interno e l'esterno dell'inalatore compreso il boccaglio per escludere la presenza di corpi estranei.

3. Agitare energicamente l'inalatore per assicurarsi di rimuovere corpi estranei eventualmente presenti e che il contenuto dell'inalatore sia miscelato in modo uniforme.

4. Tenere l'inalatore con il pollice e l'indice come nella fig. 1 senza premere (l'indice deve appoggiare sul fondo del contenitore sotto pressione).

5. Espirare completamente, quindi collocare il boccaglio saldamente tra le labbra (v. fig.2), evitando di morderlo.

6. Effettuare quindi una inspirazione profonda e premere una sola volta con l'indice sul fondo del contenitore sotto pressione continuando ad inspirare profondamente. E' importante che l'inspirazione venga iniziata lentamente un istante prima di azionare l'inalatore.

7. Trattenere il respiro il più a lungo possibile, allontanare il boccaglio ed espirare lentamente.

8. Attendere almeno mezzo minuto nel caso si debba effettuare una successiva inalazione, ripetendo quindi le operazioni da 3 a 7.

9. Dopo l'uso reinserire sempre il cappuccio per proteggere il boccaglio da polvere e lanugine.

10. Rimettere il cappuccio protettivo al boccaglio, premendolo fino ad udire lo scatto.

Importante: non eseguire in modo affrettato le operazioni indicate ai punti 5, 6 e 7. E' importante iniziare ad inspirare il più lentamente possibile subito prima di azionare l'inalatore.

I pazienti dovrebbero utilizzare per le prime volte il medicinale davanti ad uno specchio per verificare un'eventuale fuoriuscita di materiale nebulizzato al di sopra dell'inalatore o dai lati della bocca. Tale fuoriuscita indica che l'inalazione non è stata effettuata correttamente; ripetere quindi le operazioni dal punto 2.

Agenzia Italiana del Farmaco

Documento reso disponibile da AIFA il 18/01/2023

Esula dalla competenza dell'AIFA ogni eventuale disputa concernente i diritti di proprietà industriale e la tutela brevettuale dei dati relativi all'AIC dei medicinali e, pertanto, l'Agenzia non può essere ritenuta responsabile in alcun modo di eventuali violazioni da parte del titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio (o titolare AIC).

	Accertarsi di tanto in tanto, agitando il contenitore, del livello di esaurimento del preparato che è predisposto solo per 120 erogazioni (60 dosi). <u>Bambini</u> I bambini possono aver bisogno di aiuto nell'utilizzo dell'inalatore. Incoraggiare il bambino ad espirare ed azionare l'inalatore appena all'inizio dell'atto inspiratorio. Esercitarsi insieme sulla tecnica. I bambini più grandi o le persone con mani deboli devono tenere l'inalatore con entrambe le mani. Mettere i due indici sul fondo della bomboletta erogatrice ed entrambi i pollici sulla base sotto il boccaglio. <u>*Pulizia dell'inalatore:*</u> La pulizia dell'inalatore deve essere effettuata almeno una volta alla settimana come di seguito riportato: - togliere il coperchio del boccaglio - pulire il boccaglio dentro e fuori ed il contenitore con un panno asciutto - reinserire il coperchio sul boccaglio. Non staccare il contenitore dall'erogatore durante la pulizia. **NON IMMERGERE IL CONTENITORE SOTTO PRESSIONE NELL'ACQUA.**

4.3. <u>Controindicazioni</u>

Ipersensibilità al principio attivo, o ad uno qualsiasi degli eccipienti elencati al paragrafo 6.1.
Controindicato nei pazienti in cui l'asma è in fase di sensibile peggioramento o in cui il controllo della malattia sia in rapido deterioramento.
Bambini di età inferiore ai 4 anni.
Controindicato nell'allattamento e generalmente controindicato in gravidanza (vedere paragrafo 4.6).

4.4. <u>Avvertenze speciali e precauzioni d'impiego</u>

SALMETEDUR non deve essere impiegato (e non è sufficiente) come trattamento di prima intenzione per l'asma.

I pazienti devono essere avvisati di non interrompere o ridurre la terapia corticosteroidea in atto senza prima aver consultato il medico, anche se durante il trattamento con SALMETEDUR riscontrano un miglioramento soggettivo.

Una volta che sia stata instaurata una idonea terapia steroidea di base, il salmeterolo può offrire vantaggi addizionali al controllo della sintomatologia. Un improvviso aggravamento di questa può richiedere un aumento del dosaggio degli steroidi che devono essere somministrati con urgenza sotto il controllo del medico.

Documento reso disponibile da AIFA il 18/01/2023
Esula dalla competenza dell'AIFA ogni eventuale disputa concernente i diritti di proprietà industriale e la tutela brevettuale dei dati relativi all'AIC dei medicinali e, pertanto, l'Agenzia non può essere ritenuta responsabile in alcun modo di eventuali violazioni da parte del titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio (o titolare AIC).
Agenzia Italiana del Farmaco

Il salmeterolo fornisce una broncodilatazione prolungata (12 ore) nell'ostruzione reversibile delle vie aeree dovuta ad asma e broncopneumopatia cronica ostruttiva (BPCO). E' indicato per il trattamento regolare, prolungato, due volte al giorno per il controllo della sintomatologia, ma in considerazione della sua più lenta insorgenza di azione (10-20 minuti), non deve essere impiegato per la risoluzione della sintomatologia asmatica acuta per la quale è indicato un broncodilatatore inalatorio (quale ad es. salbutamolo) a più rapida insorgenza di azione (entro 5 minuti).

Il salmeterolo è indicato quando si rende necessaria una broncodilatazione regolare, per prevenire i sintomi dell' asma notturno e/o le variazioni giornaliere del controllo della sintomatologia (es. prima di un esercizio fisico o di un contatto con allergeni, altrimenti non evitabile).

La terapia con SALMETEDUR non deve essere istituita in pazienti con asma in fase di sensibile peggioramento o in presenza di severe riacutizzazioni.

L'aggravamento improvviso e progressivo dell'asma è potenzialmente pericoloso per la vita e il paziente deve essere sottoposto a valutazione medica urgente. Si deve prendere in considerazione la possibilità di instaurare una terapia con corticosteroidi o aumentarne il dosaggio.
Nei pazienti a rischio può essere raccomandato da parte del medico il controllo giornaliero del picco di flusso.

La necessità di ricorrere più frequentemente ai broncodilatatori inalatori ed in particolare ai beta2-agonisti a breve durata d'azione per il controllo della sintomatologia, indica un peggioramento del controllo dell'asma. E' necessario consultare il medico ogni qualvolta l'efficacia del broncodilatatore a breve durata d'azione risulti diminuita o risulti necessario incrementare le dosi.
In tale circostanza il piano terapeutico del paziente deve essere modificato e si deve prendere in considerazione la necessità di aumentare la terapia antiinfiammatoria (es: dosi maggiori di steroidi per via inalatoria oppure instaurare un ciclo di trattamento con steroidi orali). Nelle riacutizzazioni gravi dell'asma si deve ricorrere all'abituale terapia del caso.

Sebbene SALMETEDUR possa essere prescritto come terapia addizionale quando i corticosteroidi inalatori non forniscono un adeguato controllo dei sintomi dell’asma, i pazienti non devono iniziare la terapia con SALMETEDUR durante un episodio acuto grave di riacutizzazione dell’asma, o se hanno un significativo peggioramento o un’asma che peggiora acutamente.

Durante il trattamento con SALMETEDUR si possono verificare eventi indesiderati gravi correlati con l’asma ed episodi di riacutizzazione. I pazienti devono essere invitati a proseguire il trattamento ma devono essere informati di sottoporsi a controllo medico se i sintomi dell’asma rimangono non controllati o peggiorano dopo l’inizio della terapia con SALMETEDUR.

Nel trattamento di soggetti con asma bronchiale la terapia sintomatica a lungo termine con broncodilatatori può mascherare un peggioramento della malattia di base.

Agenzia Italiana del Farmaco

Documento reso disponibile da AIFA il 18/01/2023
Esula dalla competenza dell’AIFA ogni eventuale disputa concernente i diritti di proprietà industriale e la tutela brevettuale dei dati relativi all’AIC dei medicinali e, pertanto, l’Agenzia non può essere ritenuta responsabile in alcun modo di eventuali violazioni da parte del titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio (o titolare AIC).

Pertanto nei pazienti in terapia steroidea questa non deve essere interrotta né ridotta anche in presenza di un evidente miglioramento sintomatologico soggettivo durante il trattamento con salmeterolo, se non su prescrizione del medico nell'ambito di un adeguato piano terapeutico. Ciò in quanto l'impiego del salmeterolo, in questi pazienti, è complementare alla terapia corticosteroidea orale od inalatoria e non la sostituisce.
Una volta che i sintomi dell'asma siano controllati, si può prendere in considerazione l'opportunità di ridurre gradualmente la dose di SALMETEDUR. E' importante controllare regolarmente i pazienti dal momento in cui si inizia a ridurre il dosaggio del trattamento. Deve essere impiegata la minima dose efficace di SALMETEDUR.

Il salmeterolo non è indicato per la risoluzione immediata della sintomatologia asmatica acuta per la quale è richiesto un broncodilatatore inalatorio a breve durata d'azione (quale ad esempio il salbutamolo) che il paziente dovrebbe sempre avere a disposizione.

AVVERTENZA PER IL PAZIENTE: il prodotto non va utilizzato in corso di attacco acuto di asma, in quanto il farmaco non esplica un'azione broncodilatatrice in tempi rapidi.

Come avviene per altri farmaci somministrati per via inalatoria, può verificarsi broncospasmo paradosso con aumento della dispnea, immediatamente dopo l'assunzione del farmaco. In tal caso assumere immediatamente un broncodilatatore a rapida insorgenza d'azione, interrompere subito la terapia con salmeterolo, rivalutare il paziente ed istituire, se necessario, una terapia alternativa (vedere paragrafo 4.8).

Sono stati segnalati effetti indesiderati farmacologici del trattamento con beta2-agonisti, quali tremori, palpitazioni soggettive e cefalea, che però tendono ad essere transitori e a ridursi con la terapia regolare (vedere paragrafo 4.8).

Si possono osservare occasionalmente con tutti i farmaci simpaticomimetici effetti cardiovascolari, quali aumenti della pressione arteriosa sistolica e della frequenza cardiaca, particolarmente a dosi superiori a quelle terapeutiche. Per questo motivo il salmeterolo deve essere impiegato con cautela in pazienti con patologie cardiovascolari pre-esistenti.

Gli agenti simpaticomimetici devono essere usati con molta cautela in pazienti che possono essere particolarmente suscettibili ai loro effetti.

Nei pazienti con malattie quali coronaropatie, aritmie, ipertensione arteriosa e nei pazienti affetti da glaucoma, ipertiroidismo, feocromocitoma, diabete ed ipertrofia prostatica, il prodotto va utilizzato solo in caso di assoluta necessità.

Vi sono state segnalazioni molto rare di incrementi dei livelli della glicemia (vedere paragrafo 4.8) e ciò deve essere tenuto in considerazione nel prescrivere il farmaco a pazienti con anamnesi di diabete mellito. In tali pazienti possono essere necessari più frequenti controlli della glicemia ed eventualmente un aggiustamento della terapia antidiabetica abituale.

Il salmeterolo deve essere somministrato con cautela in pazienti con tireotossicosi.

Agenzia Italiana del Farmaco

Documento reso disponibile da AIFA il 18/01/2023
Esula dalla competenza dell'AIFA ogni eventuale disputa concernente i diritti di proprietà industriale e la tutela brevettuale dei dati relativi all'AIC dei medicinali e, pertanto, l'Agenzia non può essere ritenuta responsabile in alcun modo di eventuali violazioni da parte del titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio (o titolare AIC).

Si può osservare con tutti i farmaci simpaticomimetici, a dosi superiori a quelle terapeutiche, una diminuzione transitoria del potassio sierico. Pertanto il salmeterolo deve essere impiegato con cautela in pazienti predisposti ad avere bassi livelli di potassio sierico.
Ipokaliemia potenzialmente grave può conseguire alla terapia con beta2-agonisti. E' consigliata particolare cautela nell'asma acuta grave in quanto tale effetto può essere potenziato da trattamento concomitante con derivati xantinici, steroidi, diuretici e dall'ipossia. Si raccomanda, in tali situazioni, di controllare regolarmente i livelli sierici del potassio.

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

In uno studio di interazione farmacologica è stato osservato che l'uso concomitante di ketoconazolo per via sistemica aumenta la concentrazione di salmeterolo. Questo può comportare un aumento dell'incidenza degli effetti sistemici (ad es. prolungamento dell'intervallo QTc e palpitazioni).
Il trattamento contemporaneo con ketoconazolo o altri potenti inibitori del citocromo CYP3A4 deve percio' essere evitato a meno che i benefici superino il rischio potenzialmente aumentato di effetti indesiderati sistemici per il trattamento con salmetorolo (vedere paragrafi 4.5 e 5.2).

E' necessario verificare la tecnica inalatoria del paziente in modo da assicurarsi che l'attivazione dell'inalatore sia sincronizzata con l'inspirazione per assicurare la distribuzione ottimale del farmaco ai polmoni.

Dal momento che l'assorbimento a livello sistemico avviene in gran parte attraverso i polmoni, l'uso di un distanziatore assieme all'inalatore può modificare il rilascio della dose ai polmoni. Si deve notare che questo potrebbe portare potenzialmente ad un aumento del rischio di effetti indesiderati sistemici per cui potrebbe essere necessario un aggiustamento della dose.

4.5. <u>Interazioni con altri medicinali ed altre forme d'interazione</u>
I bloccanti beta-adrenergici possono attenuare o antagonizzare l'effetto del salmeterolo. Devono essere evitati tutti i farmaci beta-bloccanti, sia quelli selettivi che quelli non selettivi, a meno che non sussistano condizioni di necessità per il loro impiego.
Ipokaliemia potenzialmente grave può conseguire alla terapia con beta2-agonisti. E' consigliata particolare cautela nell'asma acuta grave in quanto tale effetto può essere potenziato da trattamento contemporaneo con derivati xantinici, steroidi e diuretici.

<u>Potenti inibitori del citocromo CYP3A4</u>
La co-somministrazione di ketoconazolo (400 mg una volta al giorno per via orale) e di salmeterolo (50 microgrammi due volte al giorno per via inalatoria) in 15 soggetti sani per 7 giorni ha dato luogo ad un significativo incremento

Documento reso disponibile da AIFA il 18/01/2023
Esula dalla competenza dell'AIFA ogni eventuale disputa concernente i diritti di proprietà industriale e la tutela brevettuale dei dati relativi all'AIC dei medicinali e, pertanto, l'Agenzia non può essere ritenuta responsabile in alcun modo di eventuali violazioni da parte del titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio (o titolare AIC).
Agenzia Italiana del Farmaco

dell’esposizione di salmeterolo nel plasma (1,4 volte la Cmax e 15 volte l’AUC). Questo può portare ad un aumento nell’incidenza di altri effetti sistemici da trattamento con salmeterolo (ad es. prolungamento del QTc e di palpitazioni) in confronto al trattamento con solo salmeterolo o solo ketoconazolo (vedere paragrafi 4.4 e 5.2).

Non sono stati notati effetti clinicamente significativi sulla pressione sanguigna, sulla frequenza cardiaca, sui livelli di glucosio e di potassio nel sangue. La somministrazione contemporanea di ketoconazolo non ha aumentato l’emivita di eliminazione di salmeterolo o aumentato l’accumulo di salmeterolo per dosi ripetute.

La somministrazione contemporanea di ketoconazolo deve essere evitata, a meno che i benefici superino il rischio potenzialmente aumentato di effetti indesiderati sistemici per il trattamento con salmeterolo. E’ probabile che ci sia analogo rischio di interazione con altri potenti inibitori del citocromo CYP3A4 (ad esempio itraconazolo, telitromicina e ritonavir).

Moderati inibitori del citocromo CYP3A4
La co-somministrazione di eritromicina (500 mg tre volte al giorno per via orale) e di salmeterolo (50 microgrammi due volte al giorno per via inalatoria) in 15 soggetti sani per 6 giorni ha dato luogo ad un piccolo ma non statisticamente significativo aumento dell’esposizione a salmeterolo (1,4 volte la Cmax e 1,2 volte l’AUC). La co-somministrazione di eritromicina non è stata associata a gravi effetti indesiderati.

Il salmeterolo dovrebbe essere utilizzato con estrema cautela in pazienti che siano in trattamento con inibitori delle monoamino ossidasi o con antidepressivi triciclici, o entro due settimane dall’interruzione del trattamento con tali farmaci, poichè l’azione del salmeterolo sul sistema cardiovascolare può essere potenziata da tali sostanze.

4.6. **Fertilità, gravidanza e allattamento**

Gravidanza
Gli studi sull’animale non indicano effetti dannosi, diretti o indiretti relativamente alla tossicità riproduttiva, con l’eccezione di evidenze di alcuni effetti dannosi sul feto a dosi molto elevate (vedere paragrafo 5.3).
Non ci sono studi adeguati e controllati sul salmeterolo in donne in gravidanza.

Come misura precauzionale è preferibile evitare l’uso di salmeterolo durante la gravidanza.

Allattamento
I dati a disposizione di farmacodinamica e di tossicologia nell’animale hanno mostrato escrezione di salmeterolo nel latte. Non può essere escluso un rischio per il bambino che viene allattato al seno.

La decisione se interrompere l’allattamento al seno o interrompere/sospendere la terapia con salmeterolo deve essere presa tenendo in considerazione il beneficio dell’allattamento al seno per il bambino e il beneficio della terapia con salmeterolo per la donna.

Documento reso disponibile da AIFA il 18/01/2023
Esula dalla competenza dell’AIFA ogni eventuale disputa concernente i diritti di proprietà industriale e la tutela brevettuale dei dati relativi all’AIC dei medicinali e, pertanto, l’Agenzia non può essere ritenuta responsabile in alcun modo di eventuali violazioni da parte del titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio (o titolare AIC).
Agenzia Italiana del Farmaco

Studi sul propellente HFA-134a non hanno rivelato alcun effetto sulla performance riproduttiva e sulla lattazione di adulti e sulle due successive generazioni di ratti e sullo sviluppo fetale di ratti o conigli.

4.7. Effetti sulla capacità di guidare veicoli e sull'uso di macchinari.
Non sono stati condotti studi sugli effetti sulla capacità di guidare veicoli e sull'uso di macchinari.

4.8. Effetti indesiderati
Le reazioni avverse sono elencate di seguito per organo, apparato/sistema e per frequenza. La frequenza è definita come: molto comune (≥1/10), comune (≥1/100, <1/10), non comune (≥1/1.000, <1/100), rara (≥1/10.000, <1/1.000) e molto rara (<1/10.000), non nota (la frequenza non può essere definita sulla base dei dati disponibili).

Le frequenze di seguito riportate sono stimate sulla base della posologia standard di 50 microgrammi due volte al giorno. Quando appropriato sono state anche considerate frequenze relative alla dose superiore di 100 microgrammi due volte al giorno.

Classificazione per sistemi e organi	***Reazione avversa***	***Frequenza***
Disturbi del sistema immunitario	***Reazioni di ipersensibilità con le seguenti manifestazioni:***	
	Eruzione Cutanea (prurito e rossore)	***Non comune***
	Reazioni anafilattiche inclusi edema e angioedema, broncospasmo e shock anafilattico	***Molto rara***
Disturbi del metabolismo e della nutrizione	***ipokaliemia***	***Rara***
	Iperglicemia	***Molto rara***
Disturbi psichiatrici	***Nervosismo***	***Non comune***
	Insonnia	***Rara***
Patologie del sistema nervoso	***Cefalea***	***Comune (vedere paragrafo 4.4)***
	Tremore	***Comune (vedere paragrafo 4.4)***
	Vertigini	***Rara***
Patologie cardiache	***Palpitazioni***	***Comune (vedere paragrafo 4.4)***

Agenzia Italiana del Farmaco

Documento reso disponibile da AIFA il 18/01/2023
Esula dalla competenza dell'AIFA ogni eventuale disputa concernente i diritti di proprietà industriale e la tutela brevettuale dei dati relativi all'AIC dei medicinali e, pertanto, l'Agenzia non può essere ritenuta responsabile in alcun modo di eventuali violazioni da parte del titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio (o titolare AIC).

Classificazione per sistemi e organi	Reazione avversa	Frequenza
	Tachicardia	Non comune
	Aritmie cardiache (inclusa fibrillazione atriale, tachicardia sopraventricolare ed extrasistoli).	Molto rara
Patologie respiratorie, toraciche e mediastiniche	Irritazione orofaringea	Molto rara
	Broncospasmo paradosso	Molto rara (vedere paragrafo 4.4)
Patologie gastrointestinali	Nausea	Molto rara
Patologie del sistema muscoloscheletrico e del tessuto connettivo	Crampi muscolari	Comune
	Artralgia	Molto rara
Patologie sistemiche e condizioni relative alla sede di somministrazione.	Dolore toracico aspecifico	Molto rara

Il tremore e la tachicardia si verificano più comunemente quando il farmaco viene somministrato a dosi superiori ai 50 microgrammi due volte al giorno.

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

4.9. Sovradosaggio

Sintomi e segni

Agenzia Italiana del Farmaco

Documento reso disponibile da AIFA il 18/01/2023
Esula dalla competenza dell'AIFA ogni eventuale disputa concernente i diritti di proprietà industriale e la tutela brevettuale dei dati relativi all'AIC dei medicinali e, pertanto, l'Agenzia non può essere ritenuta responsabile in alcun modo di eventuali violazioni da parte del titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio (o titolare AIC).

I sintomi ed i segni attesi di sovradosaggio del salmeterolo sono quelli tipici di una eccessiva stimolazione beta$_2$-adrenergica, inclusi vertigini, tremore, cefalea, tachicardia, aumento della pressione arteriosa sistolica.

Inoltre può verificarsi ipokaliemia e per questo i livelli sierici di potassio devono essere monitorati e deve essere presa in considerazione la terapia sostitutiva di potassio.

Trattamento
Nel caso di sovradosaggio, il paziente deve essere trattato con misure di supporto e, se necessario, essere monitorato. Ulteriori trattamenti devono adeguarsi alle appropriate indicazioni cliniche o alle raccomandazioni del centro nazionale veleni, ove disponibili.

5. PROPRIETÀ FARMACOLOGICHE

5.1 Proprietà farmacodinamiche
Categoria farmacoterapeutica: adrenergici per inalazione – agonisti selettivi dei recettori beta2-adrenergici.
Codice ATC: R03AC12

Il salmeterolo è il capostipite di una nuova classe di agonisti selettivi dei recettori beta2-adrenergici a lunga durata d'azione, caratterizzato dalla presenza di una lunga catena laterale che si lega ad un sito esterno al recettore.
Queste caratteristiche farmacologiche determinano una protezione più efficace dalla broncocostrizione indotta da istamina nonchè una durata della broncodilatazione, di almeno 12 ore, superiore a quella che si ottiene con le dosi indicate per i beta2-agonisti convenzionali a breve durata d'azione.

Test in vitro hanno dimostrato che il salmeterolo è un potente inibitore del rilascio dei mediatori, quali istamina, leucotrieni e prostaglandina D2 da parte dei mastociti polmonari.

Nell'uomo il salmeterolo inibisce la risposta immediata e ritardata agli allergeni inalati; dopo una singola dose l'inibizione della risposta ritardata persiste per oltre 30 ore, quando l'effetto broncodilatatore non è più evidente; si osserva inoltre attenuazione dell'iperreattività bronchiale. Queste proprietà indicano che il salmeterolo modula i processi infiammatori nel polmone anche se non è ancora chiaro il completo significato clinico.

Il meccanismo d'azione è differente dall'effetto antiinfiammatorio dei corticosteroidi che non dovrebbero essere interrotti o ridotti in concomitanza con la somministrazione di salmeterolo.

Tollerabilità
Salmeterol Multi-Center Asthma Research Trial (SMART)
SMART era uno studio condotto negli USA (multi-centrico, randomizzato, in doppio cieco, controllato con placebo, per gruppi paralleli, della durata di 28 settimane) che ha randomizzato 13.176 pazienti al trattamento con salmeterolo (50mcg due volte al giorno) e 13.179 pazienti con placebo, in aggiunta alla normale terapia antiasmatica di ciascun paziente. I pazienti venivano arruolati se di età uguale o superiore a 12 anni, affetti da asma e se usavano al momento dell'arruolamento farmaci per il trattamento dell'asma (ma non un Beta Agonista a Lunga Durata d'Azione, LABA). Al momento dell'ingresso nello studio veniva registrato l'impiego basale di corticosteroidi inalatori, sebbene il loro uso non fosse richiesto nello

Documento reso disponibile da AIFA il 18/01/2023
Esula dalla competenza dell'AIFA ogni eventuale disputa concernente i diritti di proprietà industriale e la tutela brevettuale dei dati relativi all'AIC dei medicinali e, pertanto, l'Agenzia non può essere ritenuta responsabile in alcun modo di eventuali violazioni da parte del titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio (o titolare AIC).
Agenzia Italiana del Farmaco

studio. L'endpoint primario dello studio SMART era il numero combinato di morti correlate ad eventi respiratori e di eventi respiratori che mettevano a rischio la vita.

Risultati principali dello studio SMART: endpoint primario

Gruppi di pazienti	Numero di eventi correlati all'endpoint primario/numero di pazienti		Rischio relativo (intervallo di confidenza 95%)
	salmeterolo	placebo	
Tutti i pazienti	50/13.176	36/13.179	1,40 (0,91-2,14)
Pazienti in trattamento con steroidi inalatori	23/6.127	19/6.138	1,21 (0,66-2,23)
Pazienti non in trattamento con steroidi inalatori	27/7.049	17/7.041	1,60 (0,87-2,93)
Pazienti Afro-Americani	**20/2.366**	**5/2.319**	**4,10 (1,54-10,90)**

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

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

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

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

5.2 Proprietà farmacocinetiche

Agenzia Italiana del Farmaco

Documento reso disponibile da AIFA il 18/01/2023
Esula dalla competenza dell'AIFA ogni eventuale disputa concernente i diritti di proprietà industriale e la tutela brevettuale dei dati relativi all'AIC dei medicinali e, pertanto, l'Agenzia non può essere ritenuta responsabile in alcun modo di eventuali violazioni da parte del titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio (o titolare AIC).

Il salmeterolo agisce localmente nel polmone e pertanto i livelli plasmatici non sono predittivi dell'attività terapeutica. Inoltre vi sono dati molto limitati sulla farmacocinetica della molecola a causa delle difficoltà tecniche di esame a fronte delle concentrazioni plasmatiche particolarmente basse (circa 200 pg/ml o meno) raggiunte dopo inalazione.
In uno studio di interazione farmacologica, controllato con placebo in crossover, condotto in 15 soggetti sani, la co-somministrazione per 7 giorni di salmeterolo (50 microgrammi due volte al giorno per via inalatoria) e di ketoconazolo, inibitore del citocromo CYP3A4 (400 mg una volta al giorno per via orale), ha dato luogo ad un significativo incremento della concentrazione di salmeterolo nel plasma (1,4 volte la Cmax e 15 volte l'AUC).
A dosi ripetute, non si è verificato alcun incremento nell'accumulo di salmeterolo.
In tre soggetti è stata interrotta la co-somministrazione di salmeterolo e ketoconazolo a causa del prolungamento del QTc o di palpitazioni con tachicardia sinusale.
Nei 12 soggetti rimanenti, la co-somministrazione di salmeterolo e di ketoconazolo non ha comportato effetti clinicamente significativi sulla frequenza cardiaca, sul contenuto di potassio nel sangue o sulla durata del QTc (vedere paragrafi 4.4 e 4.5).

Dopo assunzione ripetuta di salmeterolo xinafoato, l'acido idrossinaftoico può essere rilevato nel plasma, con una concentrazione allo stato stazionario di circa 100 ng/ml. Questa concentrazione è circa 1000 volte inferiore a quelle raggiunte allo stato stazionario negli studi di tossicità e nei trattamenti a lungo termine (superiori ai 12 mesi) in pazienti con patologia ostruttiva, senza che compaiano effetti indesiderati.

Uno studio in vitro ha dimostrato che il salmeterolo viene ampiamente metabolizzato ad α-idrossisalmeterolo (ossidazione alifatica) ad opera del citocromo P450 3A4 (CYP3A4). Uno studio per dose ripetuta con salmeterolo ed eritromicina in volontari sani ha dimostrato l'assenza di modifiche clinicamente significative degli effetti farmacodinamici alla dose di eritromicina 500 mg somministrati tre volte al giorno. Tuttavia, uno studio di interazione salmeterolo-ketoconazolo ha dimostrato un incremento significativo della concentrazione di salmeterolo nel plasma (vedere paragrafi 4.4 e 4.5).

5.3 Dati preclinici di sicurezza

Negli studi di tossicità sulla funzione riproduttiva negli animali sono stati osservati nel feto, a dosaggi molto elevati, alcuni degli effetti tipici della classe dei beta2-agonisti.

Negli studi di mutagenesi condotti in vitro (procarioti ed eucarioti) ed in vivo (ratto) il salmeterolo non ha dato luogo a genotossicità.
Studi a lungo termine hanno determinato l'insorgenza di leiomiomi nel mesovario di ratti e nell'utero di topi, correlati alla classe dei beta2-agonisti.

La letteratura scientifica e gli studi di farmacologia condotti forniscono chiara evidenza che questi effetti sono specie-specifici e non presentano alcuna rilevanza nell'impiego clinico.

6. INFORMAZIONI FARMACEUTICHE

6.1 Elenco degli eccipienti

Norflurano-HFA 134a (idrofluoroalcano 1,1,1,2-tetrafluoroetano)

Documento reso disponibile da AIFA il 18/01/2023
Esula dalla competenza dell'AIFA ogni eventuale disputa concernente i diritti di proprietà industriale e la tutela brevettuale dei dati relativi all'AIC dei medicinali e, pertanto, l'Agenzia non può essere ritenuta responsabile in alcun modo di eventuali violazioni da parte del titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio (o titolare AIC).
Agenzia Italiana del Farmaco

6.2. Incompatibilità
Non pertinente

6.3. Periodo di validità
2 anni.

6.4. Precauzioni particolari per la conservazione
Riposizionare fermamente il coperchio dell'inalatore fino a sentire lo scatto

Non conservare a temperatura superiore a 30° C

Le confezioni di SALMETEDUR devono essere tenute lontane da fonti di calore e protette dal congelamento.
Il contenitore contiene un liquido pressurizzato. Non esporre a temperature superiori a 50°C. Non forare, rompere o bruciare il contenitore, anche se apparentemente vuoto.

Come per la maggior parte dei farmaci aerosol dosati pressurizzati, l'effetto terapeutico può essere inferiore se il contenitore sotto pressione è freddo.

6.5. Natura e contenuto del contenitore
Contenitore sotto pressione in alluminio con valvola dosatrice e relativo boccaglio. Il contenitore è predisposto per 120 erogazioni (pari a 60 dosi unitarie).

6.6 Precauzioni particolari per lo smaltimento e la manipolazione
Il medicinale non utilizzato e i rifiuti derivati da tale medicinale devono essere smaltiti in conformità alla normativa locale vigente.

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

7. TITOLARE DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

A. Menarini Industrie Farmaceutiche Riunite s.r.l. – Via Sette Santi 3 - Firenze
Su licenza GlaxoSmithKline S.p.A. – Verona
Concessionario per la vendita: Istituto Luso Farmaco d'Italia S.p.A. – Milanofiori - Strada 6 - Edificio L - Rozzano (MI)

8. NUMERO DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

SALMETEDUR 25 microgrammi/erogazione Sospensione pressurizzata per inalazione 120 erogazioni –A.I.C.: 027892138

9. DATA DELLA PRIMA AUTORIZZAZIONE/RINNOVO DELL'AUTORIZZAZIONE

Data della prima autorizzazione: 12 settembre 1997
Data del rinnovo più recente: 16 gennaio 2007

10. DATA DI REVISIONE DEL TESTO

Agenzia Italiana del Farmaco

Documento reso disponibile da AIFA il 18/01/2023
Esula dalla competenza dell'AIFA ogni eventuale disputa concernente i diritti di proprietà industriale e la tutela brevettuale dei dati relativi all'AIC dei medicinali e, pertanto, l'Agenzia non può essere ritenuta responsabile in alcun modo di eventuali violazioni da parte del titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio (o titolare AIC).

Agenzia Italiana del Farmaco

Documento reso disponibile da AIFA il 18/01/2023

Esula dalla competenza dell'AIFA ogni eventuale disputa concernente i diritti di proprietà industriale e la tutela brevettuale dei dati relativi all'AIC dei medicinali e, pertanto, l'Agenzia non può essere ritenuta responsabile in alcun modo di eventuali violazioni da parte del titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio (o titolare AIC).