

RIASSUNTO DELLE CARATTERISTICHE DEL PRODOTTO

1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE

Aliflus 25 microgrammi/50 microgrammi/dose sospensione pressurizzata per inalazione

Aliflus 25 microgrammi/125 microgrammi/dose sospensione pressurizzata per inalazione

Aliflus 25 microgrammi/250 microgrammi/dose sospensione pressurizzata per inalazione

2. COMPOSIZIONE QUALITATIVA E QUANTITATIVA

Ogni dose (erogata dalla valvola dosatrice) contiene:

25 microgrammi di salmeterolo (come salmeterolo xinafoato) e 50, 125 o 250 microgrammi di fluticasone propionato. Ciò equivale ad una dose erogata (dall'inalatore) di 21 microgrammi di salmeterolo e 44, 110 o 220 microgrammi di fluticasone.

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

3. FORMA FARMACEUTICA

Sospensione pressurizzata per inalazione

Il contenitore contiene una sospensione di colore da bianco a biancastro.

Le bombolette sono inserite all'interno di un contenitore di plastica di colore viola che incorpora al suo interno un orificio nebulizzatore chiuso con un cappuccio di protezione.

4. INFORMAZIONI CLINICHE

4.1 Indicazioni terapeutiche

Aliflus è indicato nel trattamento regolare dell'asma quando l'uso di un medicinale 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.

4.2 Posologia e modo di somministrazione

Posologia

Via di somministrazione: uso inalatorio.

I pazienti devono essere informati che l'assunzione giornaliera della terapia con Aliflus, al fine di ricavarne il miglior beneficio, è necessaria anche quando essi non presentano sintomi.

I pazienti devono essere sottoposti ad un controllo medico regolare, in modo da garantire che il dosaggio assunto di Aliflus rimanga ottimale e venga modificato solo su indicazione medica. **La dose deve corrispondere alla dose più bassa con la quale viene mantenuto un efficace controllo dei sintomi. Quando il controllo dei sintomi viene mantenuto con il dosaggio più basso della combinazione somministrato due volte al giorno, allora il passo**

successivo può comportare, a titolo di prova, la somministrazione del solo corticosteroide per via inalatoria. In alternativa, i pazienti che richiedano una terapia con un β_2 agonista a lunga durata d'azione possono passare al trattamento con Aliflus somministrato una volta al giorno se, a giudizio del medico, esso costituisca una terapia adeguata per mantenere il controllo della malattia. La mono-somministrazione giornaliera deve essere effettuata alla sera se il paziente ha precedenti di sintomi notturni ed al mattino qualora il paziente abbia precedenti di sintomi prevalentemente diurni. Ai pazienti deve essere prescritta la dose di Aliflus contenente il dosaggio di fluticasone propionato appropriato per la gravità della patologia. Nota: il dosaggio di Aliflus 25 microgrammi/50 microgrammi non è appropriato per il trattamento dell'asma grave di adulti e bambini e negli adulti.

Se per un paziente si rende 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

Adulti ed adolescenti di 12 anni di età in poi:

Due inalazioni di 25 microgrammi di salmeterolo e 50 microgrammi di fluticasone propionato due volte al giorno.

oppure

Due inalazioni di 25 microgrammi di salmeterolo e 125 microgrammi di fluticasone propionato due volte al giorno.

oppure

Due inalazioni di 25 microgrammi di salmeterolo e 250 microgrammi di fluticasone propionato due volte al giorno.

In adulti o adolescenti con asma persistente moderata (definiti come pazienti con sintomi giornalieri, uso giornaliero del farmaco al bisogno e limitazione del flusso respiratorio da moderata a grave) per i quali è essenziale un rapido raggiungimento del controllo dell'asma, può essere presa in considerazione una terapia iniziale di mantenimento con Aliflus per un breve periodo di prova. In questi casi, la dose iniziale raccomandata è di due inalazioni di 25 microgrammi di salmeterolo e 50 microgrammi di fluticasone propionato due volte al giorno. Una volta raggiunto il controllo dell'asma, il trattamento deve essere rivalutato e deve essere considerata la possibilità di passare alla somministrazione di una terapia con il solo corticosteroide per via inalatoria.

E' importante un regolare controllo del paziente una volta che si sia proceduto a passare a una terapia con il corticosteroide per via inalatoria.

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. Aliflus non è indicato per il trattamento iniziale dell'asma lieve. Il dosaggio di Aliflus 25 microgrammi/50 microgrammi non è appropriato in adulti e bambini con asma grave; in pazienti con asma grave si raccomanda di stabilire il dosaggio appropriato di corticosteroide inalatorio prima di impiegare una qualsiasi associazione fissa.

Popolazione pediatrica

Bambini di età pari o superiore ai 4 anni

Due inalazioni di 25 microgrammi di salmeterolo e 50 microgrammi di fluticasone propionato due volte al giorno.

Nei bambini la dose massima autorizzata di fluticasone propionato somministrato mediante Aliflus sospensione pressurizzata per inalazione è di 100 microgrammi due volte al giorno.

La sicurezza e l'efficacia di Aliflus sospensione pressurizzata per inalazione in bambini di età inferiore a 4 anni non sono state stabilite (vedere paragrafo 5.1). I bambini di età inferiore a 12 anni possono avere delle difficoltà nel sincronizzare l'uso dell'erogatore aerosol con l'inspirazione. E' raccomandato l'impiego di un apparecchio distanziatore con Aliflus sospensione pressurizzata per inalazione nei pazienti che hanno o è probabile che abbiano difficoltà nel coordinare l'uso dell'erogatore con l'inspirazione. Uno studio clinico recente ha dimostrato che pazienti pediatrici che usavano l'apparecchio distanziatore raggiungevano un'esposizione simile a quella degli adulti che non usavano l'apparecchio distanziatore e ai pazienti pediatrici che usavano Aliflus diskus; ciò conferma che gli apparecchi distanziatori compensano la non adeguata tecnica inalatoria (vedere paragrafo 5.2).

Possono essere impiegati gli apparecchi distanziatori Volumatic o Aerochamber Plus (secondo le raccomandazioni nazionali). Sono disponibili dati limitati che dimostrano un aumento dell'esposizione sistemica quando viene impiegato l'apparecchio distanziatore Aerochamber Plus rispetto a quello Volumatic (vedere paragrafo 4.4).

I pazienti devono ricevere un'adeguata istruzione per l'uso appropriato e la manutenzione del proprio inalatore e del distanziatore; inoltre la loro tecnica di inalazione deve essere controllata per assicurare una distribuzione ottimale del farmaco inalato ai polmoni. **I pazienti devono continuare ad impiegare il medesimo tipo di apparecchio distanziatore in quanto passare dall'uso di un apparecchio distanziatore all'altro può dar luogo a modifiche della dose distribuita ai polmoni (vedere paragrafo 4.4).**

Si deve sempre rivalutare la minima dose efficace quando venga introdotto in uso un apparecchio inalatore o ne venga adottato un altro.

Speciali gruppi 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 Aliflus in pazienti con compromessa funzionalità epatica.

Istruzioni per l'uso:

I pazienti devono ricevere adeguate istruzioni per un uso appropriato dell'inalatore (vedere il Foglio illustrativo per il paziente).

Durante l'inalazione il paziente deve preferibilmente stare in posizione eretta o seduto. L'inalatore è stato progettato per un impiego in posizione verticale.

Verifica del funzionamento dell'inalatore:

Prima di utilizzare per la prima volta l'inalatore togliere il cappuccio protettivo del boccaglio stringendolo leggermente ai lati, agitare bene l'inalatore, tenere l'inalatore tra le dita e il pollice con il pollice alla base, sotto il boccaglio, quindi effettuare spruzzi nell'aria fino a che il contatore indica il numero 120, per accertarsi che funzioni. L'inalatore deve essere agitato immediatamente prima di effettuare ciascuno spruzzo. Qualora l'inalatore non sia stato utilizzato da una settimana o più, il cappuccio protettivo del boccaglio deve essere tolto, il paziente deve agitare bene l'inalatore e deve effettuare due spruzzi in aria. Ogni volta che l'inalatore viene attivato il contatore di dosi diminuirà di una unità.

Uso dell'inalatore:

1. Il paziente deve rimuovere il coperchio del boccaglio premendo delicatamente i lati del coperchio.

2. Il paziente deve controllare l'interno e l'esterno dell'inalatore, compreso il boccaglio, per verificare la presenza di corpi staccati.
3. Il paziente deve agitare bene l'inalatore per assicurarsi di rimuovere qualsiasi corpo staccato e che il contenuto dell'inalatore sia miscelato in modo uniforme.
4. Il paziente deve tenere l'inalatore in posizione verticale fra il pollice e l'indice, il pollice deve appoggiare sulla base dell'inalatore, sotto il boccaglio.
5. Il paziente deve espirare per quanto possibile e porre il boccaglio in bocca in mezzo ai denti e chiudervi le labbra intorno. Il paziente deve essere istruito in modo da non mordere il boccaglio.
6. Immediatamente dopo aver iniziato ad inspirare attraverso la bocca, il paziente deve premere con fermezza la parte superiore dell'inalatore per rilasciare Aliflus continuando ad inspirare costantemente e profondamente.
7. Trattenendo il respiro, il paziente deve togliere l'inalatore dalla bocca e sollevare il dito dalla parte superiore dell'inalatore. Il paziente deve continuare a trattenere il respiro il più a lungo possibile.
8. Per assumere una seconda inalazione, il paziente deve tenere l'inalatore in posizione verticale e deve attendere circa mezzo minuto prima di ripetere le operazioni da 3 a 7.
9. Il paziente deve rimettere immediatamente il coperchio del boccaglio nella posizione corretta premendo con fermezza e facendolo scattare. Questo non richiede una pressione eccessiva, il coperchio deve posizionarsi con uno scatto nella sua sede.

IMPORTANTE

Il paziente non deve effettuare in maniera affrettata le fasi 5, 6 e 7. E' importante che il paziente inizi ad inspirare il più lentamente possibile immediatamente prima di premere l'inalatore. Per le prime volte il paziente deve esercitarsi di fronte ad uno specchio. Se osserva una "nebbiolina" che proviene dalla parte superiore o dai lati dell'inalatore deve ripetere l'operazione partendo dalla fase 3.

I pazienti devono risciacquare la bocca con acqua e sputarla, e/o spazzolare i denti dopo ogni dose di medicinale, al fine di ridurre il rischio di candidiasi orofaringea e di raucedine.

E' necessario che il paziente si procuri una nuova confezione di medicinale quando il contatore di dosi mostra il numero 020. Il contatore si fermerà sullo 000 quando tutte le dosi previste siano state impiegate. Sostituire l'inalatore quando il contatore di dosi presenta il numero 000.

Non tentare mai di alterare il numero delle dosi riportate nel contatore o di staccare il contatore dal contenitore metallico.

Il contatore non può essere regolato ed è fissato al contenitore.

Pulizia dell'inalatore (dettagliata anche nel foglio illustrativo):

L'inalatore deve essere pulito almeno una volta alla settimana.

1. Rimuovere il cappuccio protettivo del boccaglio.
2. Non rimuovere il contenitore dall'inalatore in materiale plastico.
3. Asciugare l'interno e l'esterno del boccaglio e dell'inalatore plastico con un panno o con un tessuto asciutto.
4. Rimettere il coperchio protettivo sul boccaglio nella posizione corretta. Questo non richiede una pressione eccessiva, il coperchio si deve posizionare con uno scatto nella sua sede.

NON IMMERGERE IL CONTENITORE METALLICO NELL'ACQUA

4.3 Controindicazioni

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

4.4 Avvertenze speciali e precauzioni di impiego

Aliflus non deve essere usato per il trattamento dei sintomi dell'asma acuta per cui è necessario un broncodilatatore a rapida insorgenza ed a breve durata d'azione. I pazienti devono essere avvertiti di avere sempre a disposizione il proprio inalatore da impiegare per la risoluzione di un attacco acuto di asma.

I pazienti non devono iniziare la terapia con Aliflus durante un episodio di riacutizzazione dell'asma o se hanno un peggioramento significativo o un peggioramento acuto dell'asma.

Durante il trattamento con Aliflus si possono verificare eventi avversi gravi correlati all'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 Aliflus.

Un aumento dell'uso di medicinali per il sollievo dei sintomi dell'asma (broncodilatatori a breve durata d'azione), o una diminuita risposta ai medicinali per il sollievo dei sintomi 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 ed il paziente deve essere urgentemente visitato da un medico. Si deve prendere in considerazione la possibilità di aumentare la terapia corticosteroidica.

Una volta che i sintomi dell'asma siano controllati, si può prendere in considerazione l'opportunità di ridurre gradualmente la dose di Aliflus. 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 Aliflus (vedere paragrafo 4.2).

Il trattamento con Aliflus non deve essere interrotto bruscamente a causa del rischio di peggioramento. La terapia deve essere ridotta sotto il controllo medico.

Come con tutti i farmaci inalatori contenenti corticosteroidi, Aliflus deve essere somministrato con cautela a pazienti con tubercolosi polmonare attiva o quiescente o altre infezioni delle vie respiratorie di origine fungina, virale o altro. Un trattamento appropriato deve essere prontamente adottato, se opportuno.

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

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 Aliflus a pazienti con anamnesi di diabete mellito.

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

Sono stati riferiti 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 terapia regolare.

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

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

L'assorbimento sistemico del salmeterolo e del fluticasone propionato avviene in massima parte attraverso i polmoni. Dal momento che l'impiego di un apparecchio distanziatore con un inalatore pre-dosato può aumentare la distribuzione del farmaco ai polmoni, si deve considerare che ciò può condurre potenzialmente ad un aumento del rischio che si verifichino effetti avversi sistemici. Dati di farmacocinetica per dose singola hanno dimostrato che l'esposizione sistemica al salmeterolo ed al fluticasone propionato può aumentare fino a due volte quando venga impiegato con Aliflus l'apparecchio distanziatore Aerochamber Plus, rispetto a quando venga impiegato l'apparecchio distanziatore Volumatic.

I benefici della terapia inalatoria con fluticasone propionato devono minimizzare la necessità di ricorrere alla terapia corticosteroidea orale, tuttavia i pazienti

trasferiti dalla terapia steroidea orale possono rimanere a rischio di compromessa funzionalità della riserva surrenalica per un considerevole periodo di tempo. Pertanto questi pazienti devono essere trattati con particolare attenzione e la funzionalità surrenalica deve essere monitorata con regolarità. Possono anche essere a rischio i pazienti che hanno richiesto in passato la somministrazione di corticosteroidi ad alte dosi in situazione di emergenza. Questa possibilità di una compromissione residua deve essere sempre tenuta presente nelle situazioni di emergenza ed in quelle considerate in grado di produrre stress; in tali casi deve essere considerata un'appropriata terapia corticosteroidica. Il grado di compromissione della funzionalità surrenalica può richiedere la valutazione dello specialista prima di adottare procedure specifiche.

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

Nell'ambito di uno studio della durata di 3 anni, condotto in pazienti con Bronco pneumopatia Cronica Ostruttiva (BPCO) che ricevevano salmeterolo e fluticasone propionato in una combinazione a dose fissa somministrata tramite Diskus/Inalatore in confronto a placebo (vedere paragrafo 4.8), si è osservato un aumento delle segnalazioni di infezioni del tratto respiratorio inferiore (particolarmente polmonite e bronchite). In uno studio della durata di 3 anni condotto in pazienti con BPCO, i pazienti più anziani, quelli con un indice di massa corporea più basso ($<25\text{kg/m}^2$) ed i pazienti affetti da una forma molto grave della malattia ($\text{FEV}_1 < 30\%$ dell'atteso) erano in una condizione di maggior rischio di sviluppare polmonite, indipendentemente dal trattamento. I medici devono prestare particolare attenzione per il possibile sviluppo di polmonite e di altre infezioni del tratto respiratorio inferiore in pazienti con BPCO dal momento che le manifestazioni cliniche di tali infezioni e delle riacutizzazioni della BPCO spesso si sovrappongono. Se un paziente con BPCO grave ha manifestato polmonite il trattamento con Aliflus deve essere valutato nuovamente. La sicurezza e l'efficacia di Aliflus sospensione pressurizzata per inalazione non sono state stabilite in pazienti con BPCO e pertanto Aliflus sospensione pressurizzata non è indicato per l'uso nel trattamento di pazienti con BPCO.

L'uso contemporaneo di ketoconazolo per via sistemica aumenta in modo significativo l'esposizione sistemica a salmeterolo. Questo può portare ad un aumento dell'incidenza di effetti sistemici (ad es. prolungamento dell'intervallo QTc e palpitazioni). Il trattamento contemporaneo con ketoconazolo o altri potenti inibitori del citocromo CYP3A4 deve perciò essere evitato a meno che i benefici superino il rischio potenzialmente aumentato di effetti indesiderati sistemici per il trattamento con salmeterolo (vedere paragrafo 4.5)

Disturbi visivi

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

Popolazione pediatrica

Possono essere particolarmente a rischio di effetti sistemici bambini ed adolescenti di età inferiore ai 16 anni trattati con alte dosi di fluticasone propionato (tipicamente ≥ 1.000 microgrammi/die). Si possono verificare effetti sistemici, particolarmente alle alte dosi prescritte per lunghi periodi di tempo, I possibili effetti sistemici includono: sindrome di Cushing, aspetto cushingoide, soppressione surrenalica, crisi surrenalica acuta e ritardo della crescita in bambini ed adolescenti e più raramente una serie di effetti psicologici e comportamentali tra cui iperattività psicomotoria, disturbi del sonno, ansia, depressione o aggressività. Deve essere presa in considerazione la possibilità di indirizzare il bambino o l'adolescente ad un pediatra specialista in pneumologia. Si raccomanda che l'altezza dei bambini che ricevono un trattamento prolungato con corticosteroidi inalatorio venga controllata con regolarità. **La dose di corticosteroidi 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 contrastare l'effetto del salmeterolo.

Devono essere evitati sia i β bloccanti non selettivi che selettivi, a meno che non sussistano ragioni che costringano al loro impiego.

La terapia con β_2 agonisti può causare ipokalemia potenzialmente grave. Particolare cautela è consigliata nell'asma grave acuto poiché questo effetto può essere potenziato dal trattamento concomitante con derivati della xantina, steroidi e diuretici.

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

Fluticasone propionato

In condizioni normali, si raggiungono basse concentrazioni plasmatiche di fluticasone propionato a seguito di somministrazione per via inalatoria; ciò a causa dell'esteso metabolismo di primo passaggio e della elevata clearance sistemica mediata dal citocromo CYP 3A4 nell'intestino e nel fegato. Pertanto, sono improbabili interazioni clinicamente significative mediate dal fluticasone propionato.

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

In un piccolo studio condotto in volontari sani, il ketoconazolo, inibitore leggermente meno potente del CYP3A ha aumentato del 150% l'esposizione al fluticasone propionato dopo una inalazione singola. Ciò ha dato luogo a riduzione del cortisolo plasmatico superiore a quella che si osserva con il fluticasone propionato da solo. Si ritiene che anche il trattamento concomitante

con altri potenti inibitori del CYP3A, come l'itraconazolo e medicinali contenenti cobicistat, e con inibitori moderati del CYP3A come l'eritromicina, dia luogo ad un aumento dell'esposizione sistemica al fluticasone propionato ed al rischio di effetti indesiderati sistemici. Le associazioni devono essere evitate a meno che il beneficio non superi il potenziale aumento del rischio di effetti indesiderati sistemici dovuti ai corticosteroidi; in questo caso è necessario monitorare i pazienti per verificare l'assenza di effetti indesiderati sistemici dovuti ai corticosteroidi.

Salmeterolo

Potenti inibitori del citocromo CYP3A4

La somministrazione concomitante 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 dell'esposizione di salmeterolo nel plasma (1,4 volte la C_{max} e 15 volte l'AUC). Ciò può portare ad un aumento dell'incidenza di altri effetti sistemici da trattamento con salmeterolo (ad es. prolungamento dell'intervallo QTc e palpitazioni) in confronto al trattamento con solo salmeterolo o solo ketoconazolo (vedere paragrafo 4.4).

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 concomitante 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 vi sia un analogo rischio di interazione con altri potenti inibitori del citocromo CYP3A4 (ad esempio itraconazolo, telitromicina, ritonavir).

Moderati inibitori del citocromo CYP3A4

La somministrazione concomitante di eritromicina (500 mg tre volte al giorno per via orale) e di salmeterolo (50 microgrammi due volte al giorno per via inalatoria) in 15 soggetti sani per 6 giorni ha dato luogo ad un piccolo ma non statisticamente significativo aumento dell'esposizione a salmeterolo (1.4 volte la C_{max} e 1.2 volte l'AUC). La somministrazione concomitante di eritromicina non è stata associata ad alcun grave effetto avverso.

4.6 Fertilità, gravidanza ed allattamento

Fertilità

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

Gravidanza

Una grande quantità di dati su donne in gravidanza (più di 1000 esiti di gravidanza) indica nessuna tossicità relativa a malformazioni o tossicità feto/neonatale correlata ad Aliflus. Studi nell'animale hanno mostrato tossicità riproduttiva a seguito di somministrazione di β_2 agonisti adrenergici e glucocorticoidi (vedere paragrafo 5.3).

La somministrazione di Aliflus nelle donne in stato di gravidanza deve essere presa in considerazione solo nel caso in cui il beneficio atteso per la madre sia maggiore dei possibili rischi per il feto.

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

Allattamento

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

Gli studi hanno dimostrato che salmeterolo e fluticasone propionato, e loro metaboliti, sono escreti nel latte di ratti che allattano.

Non può essere escluso un rischio in neonati/bambini allattati al seno. Deve essere deciso se smettere di allattare al seno o sospendere la terapia con Aliflus tenendo conto del beneficio dell'allattamento al seno per il bambino e del beneficio della terapia per la donna.

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

Aliflus sospensione pressurizzata non altera o altera in modo trascurabile la capacità di guidare veicoli o di usare macchinari.

4.8 Effetti indesiderati

Poiché Aliflus contiene salmeterolo e fluticasone propionato, la tipologia e la gravità delle reazioni avverse associate a ciascuno dei due componenti possono essere previste. Non si osserva incidenza di eventi avversi addizionali a seguito della somministrazione concomitante dei due composti.

Di seguito sono riportati gli eventi avversi che sono stati associati al salmeterolo/fluticasone propionato, elencati secondo la classificazione per sistemi e organi e per 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 (la frequenza non può essere definita sulla base dei dati disponibili). Le frequenze risultano dai dati degli studi clinici. L'incidenza nel braccio placebo non è stata presa in considerazione.

Classificazione per sistemi e organi	Evento avverso	Frequenza
Infezioni ed infestazioni	Candidiasi della bocca e della gola Polmonite Bronchite Candidiasi esofagea	Comune Comune ^{1,3} Comune ^{1,3} Raro
Disturbi del sistema immunitario	Reazioni di ipersensibilità accompagnate dalle seguenti manifestazioni: - Reazioni di ipersensibilità cutanea - Angioedema (principalmente del viso ed edema orofaringeo) - Sintomi respiratori (dispnea) - Sintomi respiratori (broncospasmo) - Reazioni anafilattiche incluso shock anafilattico	Non comune Raro Non comune Raro Raro

Patologie endocrine	Sindrome di Cushing, aspetto Cushingoide, soppressione surrenalica, ritardo della crescita in bambini ed 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) Depressione, aggressività (specie nei bambini)	Raro Non nota
Patologie del sistema nervoso	Cefalea	Molto comune ¹
	Tremori	Non comune
Patologie dell'occhio	Cataratta	Non comune
	Glaucoma	Raro ⁴
	Visione offuscata	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}
	Broncospasmo paradossoso	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 il placebo

2. segnalato molto comunemente con il placebo
3. segnalato in uno studio di 3 anni condotto su pazienti con BPCO
4. vedere paragrafo 4.4

Descrizione delle reazioni avverse selezionate

Sono stati segnalati gli effetti indesiderati farmacologici del trattamento con β_2 agonisti, quali: tremore, palpitazioni e cefalea, ma questi tendono ad essere transitori ed a ridursi con la terapia regolare.

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

A causa del componente fluticasone propionato in alcuni pazienti si possono verificare raucedine e candidiasi (mughetto) della bocca e della gola e, raramente, dell'esofago. La raucedine e la candidiasi della bocca e della gola possono essere alleviate risciacquando la bocca con acqua e/o spazzolando i denti dopo l'uso del medicinale. La candidiasi sintomatica della bocca e della gola può essere trattata con terapia topica antifungina mentre si prosegue il trattamento con Aliflus sospensione pressurizzata.

Popolazione pediatrica

I possibili effetti sistemici includono la sindrome di Cushing, l'aspetto cushingoide, la soppressione surrenalica e il ritardo della crescita in bambini ed adolescenti (vedere paragrafo 4.4). I bambini possono anche riportare episodi di ansia, disturbi del sonno e modifiche comportamentali, incluse iperattività e irritabilità.

Segnalazione delle reazioni avverse sospette

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

4.9 Sovradosaggio

Dagli studi clinici condotti non sono disponibili dati circa il sovradosaggio con Aliflus, tuttavia si riportano di seguito i dati disponibili sul sovradosaggio con entrambi i farmaci presi singolarmente.

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

Acuto: l'inalazione acuta di fluticasone propionato in dosi superiori a quelle raccomandate può condurre ad una soppressione temporanea della funzionalità

surrenalica. Ciò non richiede l'adozione di misure di emergenza in quanto la funzionalità surrenalica viene recuperata in alcuni giorni come dimostrato dalle misurazioni del cortisolo plasmatico.

Sovradosaggio cronico di fluticasone propionato somministrato per via inalatoria: la riserva surrenalica deve essere monitorata e può essere necessario il trattamento con corticosteroidi sistemici. Quando stabilizzata, il trattamento deve essere continuato con un corticosteroide per via inalatoria alla dose raccomandata. Fare riferimento al paragrafo 4.4: rischio di soppressione surrenale. In caso di sovradosaggio sia acuto che cronico da fluticasone propionato, la terapia con Aliflus deve essere continuata ad un dosaggio idoneo al controllo dei sintomi.

5. PROPRIETÀ FARMACOLOGICHE

5.1 Proprietà farmacodinamiche

Categoria farmacoterapeutica: adrenergici in associazione con corticosteroidi o altri farmaci, escluso anticolinergici.

Codice ATC: R03AK06

Meccanismo di azione ed effetti farmacodinamici:

Aliflus contiene salmeterolo e fluticasone propionato che hanno differenti meccanismi di azione. Di seguito viene discusso il rispettivo meccanismo di azione di entrambi i farmaci:

Salmeterolo:

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

Il salmeterolo produce una broncodilatazione di più lunga durata, fino a 12 ore, rispetto a quella ottenuta con le dosi raccomandate dei β_2 agonisti convenzionali a breve durata di azione.

Fluticasone propionato:

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

Efficacia clinica e sicurezza

Studi Clinici con Aliflus nell'Asma

Uno studio clinico della durata di 12 mesi (Gaining Optimal Asthma Control, GOAL), condotto in 3416 pazienti adulti ed adolescenti con asma persistente, ha confrontato la sicurezza e l'efficacia di Aliflus rispetto ad un corticosteroide inalatorio (fluticasone propionato) impiegato da solo al fine di verificare il raggiungimento degli obiettivi di controllo dell'asma. Il dosaggio veniva innalzato ogni 12 settimane fino al raggiungimento del **controllo totale dell'asma oppure della più alta dose di farmaco dello studio. Lo studio GOAL ha dimostrato che un maggior numero di pazienti trattati con Aliflus raggiungeva il

controllo dell'asma rispetto ai pazienti trattati con il solo corticosteroide inalatorio e questo controllo veniva raggiunto con una dose inferiore di corticosteroide.

Il *Buon controllo dell'asma veniva ottenuto più rapidamente con Aliflus che con il solo corticosteroide inalatorio. Il tempo di trattamento necessario perché il 50% dei soggetti ottenessero la loro prima settimana di Buon controllo era di 16 giorni per Aliflus confrontato con 37 giorni per il gruppo trattato con corticosteroide inalatorio. Nel sottogruppo dei pazienti asmatici naive alla terapia con steroidi il tempo di trattamento necessario per ottenere un buon controllo individuale era di 16 giorni per Aliflus in confronto ai 23 giorni per il gruppo trattato con corticosteroide inalatorio. I risultati complessivi dello studio hanno dimostrato:

Percentuale di Pazienti che hanno ottenuto il *Buon Controllo (WC) ed il **Controllo Totale (TC) dell'Asma in un periodo di 12 mesi				
Trattamento precedente allo studio	Salmeterolo/FP		FP	
	WC	TC	WC	TC
Assenza di Corticosteroide inalatorio (solo β_2 agonista a breve durata d'azione SABA)	78%	50%	70%	40%
Bassa dose di Corticosteroide inalatorio (≤ 500 microgrammi Beclometasone DiPropionato o dose equivalente/die)	75%	44%	60%	28%
Dose media di Corticosteroide inalatorio (da > 500 a 1000 microgrammi Beclometasone DiPropionato o dose equivalente/die)	62%	29%	47%	16%
Risultati aggregati dei tre livelli di trattamento	71%	41%	59%	28%

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

**Controllo totale dell'asma: assenza di sintomi, assenza di uso di SABA, picco di flusso espiratorio mattutino maggiore od uguale all'80% del predetto, assenza di risvegli notturni, assenza di riacutizzazioni ed assenza di effetti indesiderati che obblighino ad una modifica della terapia.

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

Uno studio in doppio cieco, randomizzato, per gruppi paralleli, condotto su 318 pazienti di età pari o superiore ai 18 anni, con asma persistente ha valutato la sicurezza e la tollerabilità della somministrazione di 2 inalazioni di Aliflus due volte al giorno (raddoppio della dose) per la durata di due settimane. Lo studio ha dimostrato che il raddoppio delle inalazioni per ciascun dosaggio di Aliflus per un periodo massimo di 14 giorni comporta un piccolo aumento dell'incidenza degli eventi avversi correlati al β agonista (tremore, 1 paziente [1%] vs 0; palpitazioni, 6 pazienti [3%] vs 1 [$<1\%$]; crampi muscolari, 6 pazienti [3%] vs 1 [$<1\%$]); ed una incidenza simile degli eventi avversi correlati al corticosteroide inalatorio (ad es. candidiasi orale, 6 pazienti [6%] vs 16 [8%];

raucedine, 2 pazienti [2%] vs 4 [2%]) quando confrontato con una inalazione due volte al giorno. Qualora il medico ritenga di voler adottare il raddoppio della dose in pazienti adulti che richiedano una terapia addizionale a breve termine (fino a 14 giorni) con corticosteroidi inalatori, deve essere preso in considerazione il piccolo aumento di eventi avversi correlati al β agonista.

Asma

Salmeterol Multi-Center Asthma Research Trial (SMART)

Il Salmeterol multi-center asma Research Trial (SMART) era uno studio della durata di 28 settimane, condotto negli Stati Uniti, che ha valutato la sicurezza del salmeterolo rispetto a placebo in aggiunta alla solita terapia 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 di decessi per asma nei pazienti che avevano assunto salmeterolo (13 morti su 13.176 pazienti nel gruppo in trattamento con salmeterolo rispetto a 3 morti su 13.179 pazienti nel gruppo con placebo). Lo studio non era disegnato per valutare l'impatto dell'uso concomitante del corticosteroidi per via inalatoria, e solo il 47% dei soggetti ha riferito l'utilizzo al basale di corticosteroidi per via inalatoria (ICS).

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 riacutizzazione 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 grave 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 (n = 5.845)	Salmeterolo-FP (n = 3.107)	FP (n = 3.101)
Endpoint composito (ospedalizzazioni correlate all'asma, intubazione)	34 (0.6%)	33 (0.6%)	27 (0.9%)	21 (0.7%)

endotracheale o decesso)				
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 (n = 5.845)	Salmeterolo-FP (n = 3.107)	FP (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:

Nello studio SAM101667, condotto su 158 bambini dai 6 ai 16 anni con asma sintomatico, la combinazione di salmeterolo/fluticasone propionato è ugualmente efficace al raddoppio della dose di fluticasone propionato per quanto riguarda il controllo dei sintomi e la funzionalità polmonare. Questo studio non è stato progettato per studiare l'effetto sulle riacutizzazioni.

In uno studio che ha randomizzato bambini dai 4 agli 11 anni [n = 428], salmeterolo/fluticasone propionato DISKUS (50/100 microgrammi, una inalazione due volte al giorno) è stato confrontato con salmeterolo/fluticasone propionato sospensione pressurizzata (25/50 microgrammi, due inalazioni due volte al giorno) in uno studio di trattamento a 12 settimane. La variazione media dalla baseline aggiustata della media del flusso di picco respiratorio mattutino nelle settimane da 1 a 12 è stata di 37,7 L/min nel gruppo in trattamento con il DISKUS e di 38,6 L/min nel gruppo in trattamento con la sospensione pressurizzata. In termini di giorni e notti liberi dall'uso di medicinali di soccorso e liberi da sintomi sono stati osservati miglioramenti in entrambi i gruppi di trattamento.

Uno studio multi-centrico in doppio cieco della durata di 8 settimane è stato condotto per valutare la sicurezza e l'efficacia di salmeterolo-FP sospensione pressurizzata per inalazione (25/50 microgrammi, 1 o 2 inalazioni due volte al giorno) versus FP (50 microgrammi, 1 o 2 inalazioni due volte al giorno) da solo in pazienti pediatrici giapponesi (da 6 mesi a 4 anni di età) con asma bronchiale infantile. Il 99% (148/250) ed il 95% (142/150) dei pazienti randomizzati a ricevere rispettivamente salmeterolo-FP o FP da solo, hanno completato la fase in doppio cieco dello studio. La sicurezza del trattamento a lungo termine con salmeterolo-FP sospensione pressurizzata per inalazione (25/50 microgrammi, 1 o 2 inalazioni due volte al giorno) è stata valutata in uno studio open-label della durata di 16 settimane. Il 93% (268/288) ha completato il periodo di estensione. Lo studio non è riuscito a soddisfare il suo endpoint primario di efficacia di cambiamento medio rispetto al basale nel punteggio totale del sintomo asma (periodo in doppio cieco). Non è stata dimostrata alcuna superiorità statisticamente significativa a favore di salmeterolo-FP rispetto a FP (95% IC [-2,47; 0,54], $p = 0.206$). Non ci sono differenze evidenti nel profilo di sicurezza fra salmeterolo-FP e FP da solo (periodo in doppio cieco di 8 settimane); inoltre, nessun nuovo segnale di sicurezza è stato identificato con la somministrazione di salmeterolo-FP nel periodo di estensione di 16 settimane in aperto. Tuttavia, i dati di efficacia e sicurezza di salmeterolo-FP sono insufficienti per stabilire il rapporto beneficio/rischio di salmeterolo-FP nei bambini al di sotto dei 4 anni di età.

Medicinali contenenti fluticasone propionato nell'asma durante la gravidanza

Uno studio di coorte epidemiologico retrospettivo osservazionale che utilizza record sanitari elettronici provenienti dal Regno Unito è stato condotto per valutare il rischio di malformazioni congenite maggiori (MCM) dopo l'esposizione nel primo trimestre al solo FP inalato e salmeterolo-FP in relazione ad ICS non FP. Nessun placebo è stato incluso in questo studio come confronto.

All'interno della coorte di asma di 5.362 gravidanze durante il primo trimestre ad ICS, 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 diagnosticati entro 1 anno è stato di 1,1 (IC 95%: 0,5 - 2,3) per le donne FP esposte vs non FP esposte con asma moderata e 1,2 (IC 95%: 0,7 - 2,0) per donne con asma da significativo a grave. Nessuna differenza nel rischio di MCM è stata identificata in seguito all'esposizione durante il primo trimestre al solo FP rispetto al salmeterolo-FP. I rischi assoluti di MCM nei diversi stadi di gravità dell'asma variavano da 2,0 a 2,9 ogni 100 gravidanze esposte a FP, paragonabili ai risultati di uno studio di 15.840 gravidanze non esposte alle terapie per l'asma nel database di ricerca di medicina generale (2,8 eventi MCM per 100 gravidanze).

5.2 Proprietà farmacocinetiche

Quando salmeterolo e fluticasone propionato sono somministrati per via inalatoria in associazione, la farmacocinetica di ciascuno di essi è simile a quella osservata quando i farmaci sono somministrati separatamente. Pertanto ai fini delle valutazioni di farmacocinetica ciascuno dei due componenti può essere considerato separatamente.

Salmeterolo:

Il salmeterolo agisce localmente nel polmone e pertanto i livelli plasmatici non sono indicativi dell'effetto terapeutico. Inoltre sono disponibili solo dati limitati sulla farmacocinetica del salmeterolo a causa della difficoltà tecnica di

analizzare il farmaco nel plasma causata dalle basse concentrazioni plasmatiche alle dosi terapeutiche somministrate per via inalatoria (circa 200 picogrammi/mL o meno).

Fluticasone propionato:

La biodisponibilità assoluta di una dose singola di fluticasone propionato somministrato per via inalatoria in volontari sani varia approssimativamente dal 5 all'11% della dose nominale in base al tipo di erogatore impiegato per l'inalazione. Nei pazienti asmatici è stato osservato un livello inferiore di esposizione sistemica al fluticasone propionato somministrato per via inalatoria.

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

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

Il legame con le proteine plasmatiche è del 91%.

Il fluticasone propionato viene eliminato molto rapidamente dalla circolazione sistemica. La principale via è rappresentata dal metabolismo in un composto acido carbossilico inattivo, ad opera dell'enzima CYP3A4 del sistema del citocromo P450. Sono stati rilevati nelle feci altri metaboliti non identificati.

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

Popolazione pediatrica

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

5.3 Dati preclinici di sicurezza

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

Negli studi sulla riproduzione animale, i glucocorticoidi hanno mostrato di indurre malformazioni (palatoschisi, malformazioni scheletriche). Tuttavia questi risultati sperimentali nell'animale non sembrano avere rilevanza per quanto riguarda la somministrazione nell'uomo alle dosi raccomandate.

Gli studi nell'animale con salmeterolo hanno dato luogo a tossicità embriofetale solo ad alti livelli di esposizione. A seguito della somministrazione concomitante in ratti, a dosi associate all'induzione da parte dei glucocorticoidi di anomalie note, si è osservato l'aumento dell'incidenza di trasposizione dell'arteria ombelicale e di incompleta ossificazione dell'osso occipitale.

Il propellente non clorofluorocarburo, norflurano, ha dimostrato, in un'ampia serie di specie animali esposte giornalmente per periodi di due anni, di non possedere effetti tossici a concentrazioni di vapore molto alte, estremamente superiori a quelle cui è probabile siano esposti i pazienti. Né salmeterolo xinafoato né il fluticasone propionato hanno mostrato alcun potenziale di genotossicità.

6. INFORMAZIONI FARMACEUTICHE

6.1 Elenco degli eccipienti

Propellente: norflurano (HFA134a)

6.2 Incompatibilità

Non pertinente.

6.3 Periodo di validità

2 anni

6.4 Precauzioni particolari per la conservazione

Non conservare a temperatura superiore ai 25°C.

Il contenitore contiene un liquido pressurizzato. Non esporre a temperature superiori a 50°C, proteggere dalla luce diretta del sole. Non forare o bruciare il contenitore anche quando esso sia vuoto. Come per la maggior parte dei farmaci contenuti in contenitori sotto pressione, l'effetto terapeutico di questo medicinale può diminuire quando il contenitore è freddo.

6.5 Natura e contenuto del contenitore

La sospensione è contenuta in contenitore sotto pressione da 8 mL in lega di alluminio, laccato all'interno, sigillato con una valvola dosatrice. Il contenitore è posto in un inalatore in materiale plastico di colore viola fornito di un boccaglio nebulizzatore e di un cappuccio protettivo antipolvere. Il contenitore è connesso ad un contatore di dosi che mostra il numero delle dosi del medicinale rimanenti. Il numero è visibile in una finestra posta nel retro dell'inalatore in materiale plastico. Un contenitore sotto pressione eroga 120 dosi.

Gli inalatori sono disponibili in scatole di cartone contenenti:

1 inalatore da 120 dosi

oppure 3 inalatori da 120 dosi

oppure 10 inalatori da 120 dosi – uso limitato alle farmacie ospedaliere (a scopo di dispensazione).

E' possibile che non tutte le confezioni siano commercializzate.

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.

7. TITOLARE DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

Menarini International Operations Luxembourg S.A. - Avenue de la Gare, 1, Luxembourg

su licenza GlaxoSmithKline S.p.A.

Concessionario per la vendita:

A. Menarini Industrie Farmaceutiche Riunite s.r.l. - Via Sette Santi, 3 - Firenze

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

Aliflus 25/50 microgrammi/dose Sospensione pressurizzata per inalazione

- 1 inalatore da 120 dosi AIC: 034463101

Aliflus 25/125 microgrammi/dose Sospensione pressurizzata per inalazione

- 1 inalatore da 120 dosi AIC: 034463113

Aliflus 25/250 microgrammi/dose Sospensione pressurizzata per inalazione

- 1 inalatore da 120 dosi AIC: 034463125

9. DATA DELLA PRIMA AUTORIZZAZIONE/ RINNOVO DELL' AUTORIZZAZIONE

Data della prima autorizzazione: 09/06/2001

Data del rinnovo più recente: 16/06/2010

10. DATA DI REVISIONE DEL TESTO

RIASSUNTO DELLE CARATTERISTICHE DEL PRODOTTO

1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE

Aliflus Diskus 50 microgrammi/100 microgrammi/dose di polvere per inalazione in contenitore monodose

Aliflus Diskus 50 microgrammi/250 microgrammi/dose di polvere per inalazione in contenitore monodose

Aliflus Diskus 50 microgrammi/500 microgrammi/dose di polvere per inalazione in contenitore monodose

2. COMPOSIZIONE QUALITATIVA E QUANTITATIVA

Ciascuna inalazione di Aliflus fornisce una dose erogata (la dose che fuoriesce dal boccaglio) di 47 microgrammi di salmeterolo (come salmeterolo xinafoato) e 92, 231 o 460 microgrammi di fluticasone propionato. Ciò corrisponde ad una dose pre-dosata di 50 microgrammi di salmeterolo (come salmeterolo xinafoato) e 100, 250 o 500 microgrammi di fluticasone propionato.

Eccipienti con effetti noti:

Ogni dose rilasciata contiene fino a 12,5 mg di lattosio (come monoidrato).

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

3. FORMA FARMACEUTICA

Polvere per inalazione in contenitore monodose

Dispositivo di plastica stampato contenente un foglio di alluminio con 28 o 60 blister posti in modo regolare.

4. INFORMAZIONI CLINICHE

4.1 Indicazioni terapeutiche

Asma

Aliflus 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 che con β_2 agonisti a lunga durata d'azione

Nota: il dosaggio di Aliflus 50 microgrammi/100 microgrammi non è appropriato per il trattamento dell'asma grave negli adulti e nei bambini.

Bronco Pneumopatia Cronica Ostruttiva (BPCO)

Aliflus 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

Via di somministrazione: uso inalatorio.

I pazienti devono essere informati che Aliflus Diskus deve essere assunto giornalmente, per ottenere il miglior beneficio, anche quando non presentano sintomi.

I pazienti devono essere sottoposti ad una verifica medica regolare della loro condizione, in modo da garantire che il dosaggio assunto di Aliflus rimanga ottimale e venga modificato solo su indicazione medica.

Deve essere prescritta la formulazione di Aliflus contenente il dosaggio di fluticasone propionato appropriato per la gravità della patologia.

Se per un paziente si rende 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 ed adolescenti dai 12 anni in su:

Una dose da 50 microgrammi di salmeterolo e 100 microgrammi di fluticasone propionato due volte al giorno

oppure

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

oppure

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

La dose deve corrispondere alla dose più bassa con la quale viene mantenuto un efficace controllo dei sintomi. Quando il controllo dei sintomi viene mantenuto con il dosaggio più basso della combinazione somministrato due volte al giorno, allora il passo successivo può comportare, a titolo di prova, la somministrazione del solo corticosteroide inalatorio.

In alternativa, i pazienti che richiedano una terapia con un β_2 agonista a lunga durata d'azione possono passare al trattamento con Aliflus somministrato una volta al giorno se, a giudizio del medico, esso costituisca una terapia adeguata per mantenere il controllo della malattia. La monosomministrazione giornaliera deve essere effettuata alla sera se il paziente ha precedenti di sintomi notturni ed al mattino qualora il paziente abbia precedenti di sintomi prevalentemente diurni.

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

E' importante tenere sotto controllo regolarmente il paziente una volta che si sia proceduto a ridurre la terapia all'impiego del solo corticosteroide inalatorio.

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

Popolazione pediatrica

Bambini dai 4 anni in su:

Una dose da 50 microgrammi di salmeterolo e 100 microgrammi di fluticasone propionato due volte al giorno.

Nei bambini la dose massima autorizzata di fluticasone propionato somministrato mediante Aliflus Diskus è di 100 microgrammi due volte al giorno.

Non sono disponibili dati sull'uso di Aliflus in bambini di età inferiore ai 4 anni.

BPCO

Adulti:

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

Speciali gruppi 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 Aliflus in pazienti con insufficienza epatica.

Come impiegare il Diskus:

L'apparecchio viene aperto ed attivato facendo scorrere la leva. Il boccaglio viene quindi posto in bocca e le labbra chiuse intorno ad esso. La dose può quindi essere inalata e l'apparecchio può essere chiuso.

4.3 Controindicazioni

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

4.4 Avvertenze speciali e precauzioni di impiego

Peggioramento della malattia

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

I pazienti non devono iniziare la terapia con Aliflus durante un episodio di riacutizzazione dell'asma o se hanno un significativo peggioramento o un asma che peggiora acutamente.

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

Un aumento dell'uso di medicinali per il sollievo dei sintomi dell'asma (broncodilatatori a breve durata d'azione), o una diminuita risposta ai medicinali per il sollievo dei sintomi 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 ed il paziente deve essere urgentemente visitato da un medico. Si deve prendere in considerazione la possibilità di aumentare la terapia corticosteroidica.

Una volta che i sintomi dell'asma siano controllati, si può prendere in considerazione l'opportunità di ridurre gradualmente la dose di Aliflus. 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 Aliflus (vedere paragrafo 4.2).

Nei pazienti con BPCO che manifestano riacutizzazioni è generalmente indicato il trattamento con corticosteroidi sistemici, pertanto i pazienti devono essere avvisati di rivolgersi al medico se i sintomi peggiorano con Aliflus.

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

Come con tutti i farmaci inalatori contenenti corticosteroidi, Aliflus deve essere somministrato con cautela a pazienti con tubercolosi polmonare attiva o quiescente o altre infezioni delle vie respiratorie di origine fungina, virale o altro. Un trattamento appropriato deve essere prontamente adottato, se opportuno.

Effetti cardiovascolari

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

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 Aliflus a pazienti con anamnesi di diabete mellito.

Broncospasmo paradossso

Come con altre terapie inalatorie si può verificare broncospasmo paradossso con un immediato aumento del respiro affannoso e del respiro corto dopo l'assunzione della dose. Il broncospasmo

paradosso insorge a seguito della somministrazione di un broncodilatatore a rapida azione e deve essere immediatamente trattato. Si deve immediatamente sospendere la terapia con Aliflus Diskus, verificare le condizioni del paziente ed istituire, se necessario, una terapia alternativa.

Sono stati riferiti 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 terapia regolare.

Eccipienti

Aliflus contiene lattosio monoidrato fino a 12,5 milligrammi per singola dose. Questa quantità normalmente non determina 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

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

Il trattamento prolungato di pazienti con corticosteroidi inalatori ad alte dosi può dar luogo a soppressione surrenale e crisi surrenale acuta. Sono stati anche descritti casi molto rari di soppressione surrenale e crisi surrenale acuta con dosi di fluticasone propionato fra 500 e meno di 1.000 microgrammi. Situazioni che possono scatenare potenzialmente una crisi surrenale acuta includono: traumi, interventi chirurgici, infezioni o qualsiasi riduzione rapida del dosaggio. I sintomi di esordio sono tipicamente vaghi e possono includere: anoressia, dolore addominale, perdita di peso, stanchezza, cefalea, nausea, vomito, ipotensione, diminuzione del livello di coscienza, ipoglicemia e convulsioni. Deve essere presa in considerazione la necessità di effettuare una copertura aggiuntiva con corticosteroide sistemico durante periodi di stress o in caso di chirurgia elettiva.

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

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

Polmonite in pazienti con BPCO

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

Non c'è evidenza clinica conclusiva di differenze all'interno della classe circa l'entità del rischio di polmonite tra i corticosteroidi inalatori.

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

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

Interazione con potenti inibitori del CYP3A4

L'uso contemporaneo di ketoconazolo per via sistemica aumenta in modo significativo l'esposizione sistemica a salmeterolo. Questo può portare ad un aumento dell'incidenza di effetti sistemici (ad es. prolungamento dell'intervallo QTc e palpitazioni). Il trattamento contemporaneo con ketoconazolo o altri potenti inibitori del citocromo CYP3A4 deve perciò essere evitato a meno che i benefici superino il rischio potenzialmente aumentato di effetti indesiderati sistemici per il trattamento con salmeterolo (vedere paragrafo 4.5).

Disturbi visivi

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

Popolazione pediatrica

Possono essere particolarmente a rischio di effetti sistemici bambini ed adolescenti di età inferiore ai 16 anni trattati con alte dosi di fluticasone propionato (tipicamente ≥ 1.000 microgrammi/die). Si possono verificare effetti sistemici, particolarmente alle alte dosi prescritte per lunghi periodi di tempo, I possibili effetti sistemici includono: sindrome di Cushing, aspetto cushingoide, soppressione surrenale, crisi surrenale acuta e ritardo della crescita in bambini ed adolescenti e più raramente una serie di effetti psicologici e comportamentali tra cui iperattività psicomotoria, disturbi del sonno, ansia, depressione o aggressività. Deve essere presa in considerazione la possibilità di indirizzare il bambino o l'adolescente ad un pediatra specialista in pneumologia.

Si raccomanda che l'altezza dei bambini che ricevono un trattamento prolungato con corticosteroidi inalatorio venga controllata con regolarità. **La dose di corticosteroide inalatorio deve essere ridotta alla dose più bassa alla quale viene mantenuto un efficace controllo dell'asma.**

4.5 Interazioni con altri medicinali ed altre forme d'interazione

I bloccanti α adrenergici possono indebolire o contrastare l'effetto del salmeterolo.

Devono essere evitati sia i β bloccanti non selettivi che selettivi, a meno che non sussistano ragioni che costringano al loro impiego.

La terapia con β_2 agonisti può causare ipokalemia potenzialmente grave. Particolare cautela è consigliata nell'asma grave acuto poiché questo effetto può essere potenziato dal trattamento concomitante con derivati della xantina, steroidi e diuretici.

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

Fluticasone propionato

In condizioni normali, si ottengono basse concentrazioni plasmatiche di fluticasone propionato a seguito di somministrazione per via inalatoria; ciò a causa dell'esteso metabolismo di primo passaggio e della elevata clearance sistemica mediata dal citocromo CYP 3A4 nell'intestino e nel fegato. Pertanto, sono improbabili interazioni farmacologiche clinicamente significative, mediate dal fluticasone propionato.

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

In un piccolo studio condotto in volontari sani, il ketoconazolo, inibitore leggermente meno potente del CYP3A ha aumentato del 150% l'esposizione al fluticasone propionato dopo una inalazione singola. Ciò ha dato luogo a riduzione del cortisolo plasmatico superiore a quella che si osserva con il fluticasone propionato da solo. Si ritiene che anche il trattamento concomitante con altri potenti inibitori del CYP3A, come l'itraconazolo e medicinali contenenti cobicistat, e con inibitori moderati del CYP3A come l'eritromicina, dia luogo ad un aumento dell'esposizione sistemica al fluticasone propionato ed al rischio di effetti indesiderati sistemici. Le associazioni devono essere evitate a meno che il beneficio non superi il potenziale aumento del rischio di

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

Salmeterolo

Potenti inibitori del citocromo CYP3A4

La somministrazione concomitante 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 dell'esposizione di salmeterolo nel plasma (1,4 volte la C_{max} e 15 volte l'AUC). Ciò può portare ad un aumento dell'incidenza di altri effetti sistemici da trattamento con salmeterolo (ad es. prolungamento dell'intervallo QTc e palpitazioni) in confronto al trattamento con solo salmeterolo o solo ketoconazolo (vedere paragrafo 4.4).

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 concomitante 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 vi sia un analogo rischio di interazione con altri potenti inibitori del citocromo CYP3A4 (ad esempio itraconazolo, telitromicina e ritonavir).

Moderati inibitori del citocromo CYP3A4

La somministrazione concomitante di eritromicina (500 mg tre volte al giorno per via orale) e di salmeterolo (50 microgrammi due volte al giorno per via inalatoria) in 15 soggetti sani per 6 giorni ha dato luogo ad un piccolo ma non statisticamente significativo aumento dell'esposizione a salmeterolo (1,4 volte la C_{max} e 1,2 volte l'AUC). La somministrazione concomitante di eritromicina non è stata associata a gravi effetti indesiderati.

4.6 Fertilità, gravidanza ed allattamento

Fertilità

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

Gravidanza

Una grande quantità di dati su donne in gravidanza (più di 1000 esiti di gravidanza) indica nessuna tossicità relativa a malformazioni o tossicità feto/neonatale correlata ad Aliflus. Studi nell'animale hanno mostrato tossicità riproduttiva a seguito di somministrazione di β_2 agonisti adrenergici e glucocorticoidi (vedere paragrafo 5.3).

La somministrazione di Aliflus nelle donne in stato di gravidanza deve essere presa in considerazione solo nel caso in cui il beneficio atteso per la madre sia maggiore dei possibili rischi per il feto.

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

Allattamento

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

Gli studi hanno dimostrato che salmeterolo e fluticasone propionato, e loro metaboliti, sono escreti nel latte di ratti che allattano.

Non può essere escluso un rischio in neonati/bambini allattati al seno. Deve essere deciso se smettere di allattare al seno o sospendere la terapia con Aliflus tenendo conto del beneficio dell'allattamento al seno per il bambino e del beneficio della terapia per la donna.

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

Aliflus Diskus non altera o altera in modo trascurabile la capacità di guidare veicoli o di usare macchinari.

4.8 Effetti indesiderati

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

Di seguito sono riportati gli eventi avversi che sono stati associati con il salmeterolo/fluticasone propionato, elencati secondo la classificazione per sistemi e organi e per frequenza. Le frequenze sono definite come: molto comune ($\geq 1/10$), comune ($\geq 1/100$, $< 1/10$), non comune ($\geq 1/1.000$, $< 1/100$), raro ($\geq 1/10.000$, $< 1/1000$) e non nota (la frequenza non può essere definita sulla base dei dati disponibili). Le frequenze risultano dai dati degli studi clinici. L'incidenza nel braccio placebo non è stata presa in considerazione.

Classificazione per sistemi e organi	Evento avverso	Frequenza
Infezioni ed infestazioni	Candidiasi della bocca e della gola Polmonite (in pazienti con BPCO) Bronchite Candidiasi esofagea	Comune ^{1,3,5} Comune ^{1,3} Raro
Disturbi del sistema immunitario	Reazioni di ipersensibilità accompagnate dalle seguenti manifestazioni: - Reazioni di ipersensibilità cutanea - Angioedema (principalmente del viso ed edema orofaringeo) - Sintomi respiratori (dispnea) - Sintomi respiratori (broncospasmo) - Reazioni anafilattiche incluso shock anafilattico	Non comune Raro Non comune Raro Raro
Patologie endocrine	Sindrome di Cushing, aspetto Cushingoide, soppressione surrenalica, ritardo della crescita in bambini ed adolescenti, diminuzione della densità minerale ossea	Raro ⁴
Disturbi del metabolismo e della nutrizione	Ipokaliemia Iperglicemia	Comune ³ Non comune ⁴
Disturbi psichiatrici	Ansia Disturbi del sonno Modifiche comportamentali, incluse iperattività psicomotoria e irritabilità (particolarmente nei bambini) Depressione, aggressività (specie nei bambini)	Non comune Non comune Raro Non nota
Patologie del sistema nervoso	Cefalea Tremori	Molto comune ¹ Non comune
Patologie dell'occhio	Cataratta Glaucoma Visione offuscata	Non comune Raro ⁴ Non nota ⁴
Patologie cardiache	Palpitazioni Tachicardia Aritmie cardiache (incluse: tachicardia sopraventricolare ed extrasistoli) Fibrillazione atriale Angina pectoris	Non comune Non comune Raro Non comune Non comune
Patologie respiratorie, toraciche e mediastiniche	Rinofaringite Irritazione della gola Raucedine/Disfonia Sinusite Broncospasmo paradossico	Molto Comune ^{2,3} Comune Comune Comune ^{1,3} Raro ⁴
Patologie della cute e del tessuto sottocutaneo	Contusioni	Comune ^{1,3}
Patologie del sistema muscoloscheletrico e del tessuto connettivo	Crampi muscolari Fratture traumatiche Artralgia	Comune Comune ^{1,3} Comune

	Mialgia	Comune
--	---------	--------

1. segnalato comunemente con il placebo
2. segnalato molto comunemente con il placebo
3. segnalato in uno studio in BPCO nell'arco di 3 anni
4. vedere paragrafo 4.4
5. vedere paragrafo 5.1

Descrizione delle reazioni avverse selezionate

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

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

A causa del componente fluticasone propionato in alcuni pazienti si possono verificare raucedine e candidiasi (mughetto) della bocca e della gola e, raramente, dell'esofago. La raucedine e la candidiasi della bocca e della gola possono essere ridotte risciacquando la bocca con acqua e/o spazzolando i denti dopo l'uso del medicinale. La candidiasi sintomatica della bocca e della gola può essere trattata con terapia topica antifungina mentre si prosegue il trattamento con Aliflus Diskus.

Popolazione pediatrica

I possibili effetti sistemici includono la sindrome di Cushing, aspetto Cushingoide, la soppressione della funzione surrenale e il ritardo della crescita in bambini ed adolescenti (vedere paragrafo 4.4). I bambini possono anche riportare episodi di ansia, disturbi del sonno e modifiche comportamentali, incluse iperattività e irritabilità.

Segnalazione delle reazioni avverse sospette

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

4.9 Sovradosaggio

Dagli studi clinici condotti non sono disponibili dati circa il sovradosaggio con Aliflus, tuttavia si riportano di seguito i dati disponibili sul sovradosaggio con entrambi i farmaci presi singolarmente.

I segni ed i sintomi del sovradosaggio di salmeterolo sono capogiri, aumento della pressione sanguigna sistolica, tremore, cefalea e tachicardia. Se la terapia con Aliflus deve essere interrotta a causa di sovradosaggio della componente β_2 agonista del farmaco, si deve prendere in considerazione la necessità di adottare un'appropriata terapia steroidea sostitutiva. Inoltre si può verificare ipokaliemia e pertanto devono essere monitorati i livelli sierici di potassio. Deve essere presa in considerazione la somministrazione addizionale di potassio.

Acuto: l'inalazione acuta di fluticasone propionato in dosi superiori a quelle raccomandate può condurre ad una soppressione temporanea della funzione surrenale. Ciò non richiede l'adozione di misure di emergenza in quanto la funzione surrenale viene recuperata in alcuni giorni come dimostrato dalle misurazioni del cortisolo plasmatico.

Sovradosaggio cronico di fluticasone propionato somministrato per via inalatoria: la riserva surrenale deve essere monitorata e può essere necessario il trattamento con corticosteroidi sistemici. Quando stabilizzata, il trattamento deve essere continuato con un corticosteroide per via inalatoria alla dose raccomandata. Fare riferimento al paragrafo 4.4: rischio di soppressione surrenale. In caso di sovradosaggio sia acuto che cronico da fluticasone propionato, la terapia con Aliflus deve essere continuata ad un dosaggio idoneo al controllo dei sintomi.

5. PROPRIETÀ FARMACOLOGICHE

5.1 Proprietà farmacodinamiche

Categoria farmacoterapeutica: adrenergici in associazione con corticosteroidi o altri farmaci, escluso anticolinergici.

Codice ATC: R03AK06

Meccanismo di azione ed effetti farmacodinamici:

Aliflus contiene salmeterolo e fluticasone propionato che hanno differenti meccanismi di azione. Di seguito viene discusso il rispettivo meccanismo di azione di entrambi i farmaci:

Salmeterolo:

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

Il salmeterolo produce una broncodilatazione di più lunga durata, fino a 12 ore, rispetto a quella ottenuta con le dosi raccomandate dei β_2 agonisti convenzionali a breve durata di azione.

Fluticasone propionato:

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

Efficacia clinica e sicurezza

Studi Clinici con Aliflus nell'Asma

Uno studio clinico della durata di 12 mesi (Gaining Optimal Asthma Control, GOAL), condotto in 3416 pazienti adulti ed adolescenti con asma persistente, ha confrontato la sicurezza e l'efficacia di Aliflus rispetto ad un corticosteroide inalatorio (Fluticasone propionato) impiegato da solo al fine di verificare il raggiungimento degli obiettivi di controllo dell'asma. Il dosaggio veniva innalzato ogni 12 settimane fino al raggiungimento del **controllo totale dell'asma oppure della più alta dose di farmaco consentita dallo studio. Lo studio GOAL ha dimostrato che un maggior numero di pazienti trattati con Aliflus raggiungeva il controllo dell'asma rispetto ai pazienti trattati con il solo corticosteroide inalatorio e questo controllo veniva raggiunto con una dose inferiore di corticosteroide.

Il *Buon controllo dell'asma veniva ottenuto più rapidamente con Aliflus che con il solo corticosteroide inalatorio. Il tempo di trattamento necessario perché il 50% dei soggetti ottenessero la loro prima settimana di Buon controllo era di 16 giorni per Aliflus confrontato con 37 giorni per il gruppo trattato con corticosteroide inalatorio. Nel sottogruppo dei pazienti asmatici non precedentemente trattati con steroidi il tempo di trattamento necessario perché si ottenesse una settimana di Buon Controllo era di 16 giorni per Aliflus confrontato con 23 giorni per il gruppo trattato con corticosteroide inalatorio.

I risultati complessivi dello studio hanno dimostrato:

Trattamento precedente allo studio	Salmeterolo/FP		FP	
	WC	TC	WC	TC
Assenza di Corticosteroide inalatorio (solo β_2 agonista a breve durata d'azione SABA)	78%	50%	70%	40%
Bassa dose di Corticosteroide inalatorio (≤500 microgrammi BeclometasoneDiPropionato o dose equivalente/die)	75%	44%	60%	28%
Dose media di Corticosteroide inalatorio (>500-1000 microgrammi BeclometasoneDiPropionato o dose equivalente/die)	62%	29%	47%	16%
Risultati aggregati dei tre livelli di trattamento	71%	41%	59%	28%

*Buon controllo dell'asma: periodo uguale o inferiore a 2 giorni con punteggio dei sintomi maggiore di 1 (punteggio dei sintomi pari ad 1 definito come 'sintomi per un breve periodo durante il giorno'), utilizzo di SABA minore o uguale a 2 giorni e minore o uguale a 4 volte /

settimana, picco di flusso espiratorio mattutino maggiore o uguale all'80% del predetto, assenza di risvegli notturni, assenza di riacutizzazioni ed assenza di effetti indesiderati che obblighino ad una modifica della terapia.

**Controllo totale dell'asma: assenza di sintomi, assenza di uso di SABA, picco di flusso espiratorio mattutino maggiore od uguale all'80% del predetto, assenza di risvegli notturni, assenza di riacutizzazioni ed assenza di effetti indesiderati che obblighino ad una modifica della terapia.

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

Uno studio in doppio cieco, randomizzato, per gruppi paralleli, condotto su 318 pazienti di età pari o superiore ai 18 anni con asma persistente ha valutato la sicurezza e la tollerabilità della somministrazione di 2 inalazioni di Aliflus due volte al giorno (raddoppio della dose) per la durata di due settimane. Lo studio ha dimostrato che il raddoppio delle inalazioni per ciascun dosaggio di Aliflus per un periodo massimo di 14 giorni comporta un piccolo aumento dell'incidenza delle reazioni avverse correlate al β agonista (tremore, 1 paziente [1%] vs 0; palpitazioni, 6 pazienti [3%] vs 1 [$<1\%$]; crampi muscolari, 6 pazienti [3%] vs 1 [$<1\%$]; ed una incidenza simile delle reazioni avverse correlate al corticosteroide inalatorio (per es. candidiasi orale, 6 pazienti [6%] vs 16 [8%]; raucedine, 2 pazienti [2%] vs 4 [2%]), quando confrontato con il dosaggio normale di una inalazione assunta due volte al giorno. Qualora il medico ritenga di voler adottare il raddoppio della dose in pazienti adulti che richiedano una terapia addizionale a breve termine (fino a 14 giorni) con corticosteroide inalatorio, deve essere preso in considerazione il piccolo aumento di reazioni avverse correlate al β agonista.

Studi clinici con Aliflus nella BPCO

TORCH è stato uno studio della durata di 3 anni, condotto per verificare l'effetto del trattamento con Aliflus Diskus 50/500 microgrammi due volte al giorno, salmeterolo Diskus 50 microgrammi due volte al giorno, fluticasone propionato (FP) Diskus 500 mcg due volte al giorno o placebo sulla mortalità da tutte le cause in pazienti affetti da BPCO. I pazienti con BPCO con una FEV₁ basale $<60\%$ del normale previsto (prima dell'assunzione del broncodilatatore) sono stati randomizzati al trattamento farmacologico in doppio cieco. Durante lo studio era consentito ai pazienti di impiegare la loro normale terapia contro la BPCO ad eccezione di altri corticosteroidi inalatori, broncodilatatori a lunga durata d'azione e corticosteroidi sistemici a lungo termine. Per tutti i pazienti, indipendentemente dal fatto che avessero interrotto il farmaco in studio, è stato determinato lo stato di sopravvivenza a 3 anni. L'end-point primario era la riduzione della mortalità da tutte le cause a 3 anni per Aliflus vs Placebo.

	Placebo N = 1524	Salmeterolo 50 N = 1521	FP 500 N = 1534	Aliflus 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%)
"Hazard Ratio" vs Placebo (IC) valore di p	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
"Hazard Ratio" di Aliflus 50/500 vs i singoli componenti (IC) valore di p	N/A	0,932 (0,77, 1,13) 0,481	0,774 (0,64, 0,93) 0,007	N/A

1. Valore di P non significativo dopo aggiustamento per 2 analisi ad interim sul confronto primario di efficacia da un'analisi logaritmica stratificata per stato di abitudine al fumo

Si è osservata una tendenza verso un miglioramento della sopravvivenza in soggetti trattati con Aliflus rispetto a quelli trattati con placebo nel periodo di 3 anni; tuttavia essa non ha raggiunto il livello di significatività statistica $p \leq 0,05$.

La percentuale di pazienti che sono morti entro 3 anni per cause correlate alla BPCO era il 6,0% con placebo, il 6,1% con salmeterolo, il 6,9% con FP ed il 4,7% con Aliflus.

Il numero medio di riacutizzazioni per anno da moderate a gravi era ridotto in maniera significativa per Aliflus in confronto a salmeterolo, FP e placebo (incidenza media nel gruppo Aliflus 0,85 confrontata con 0,97 nel gruppo salmeterolo, 0,93 nel gruppo FP e 1,13 nel gruppo placebo). Ciò si traduce in una riduzione dell'incidenza delle riacutizzazioni da moderate a gravi del 25% (IC 95%: da 19% a 31%; $p < 0,001$) confrontata con placebo, del 12% confrontata con salmeterolo (IC 95%: da 5% a 19%; $p = 0,002$) e del 9% confrontata con FP (IC 95%: da 1% a 16%;

p=0,024). Salmeterolo e FP hanno ridotto significativamente l'incidenza delle riacutizzazioni rispetto al placebo, rispettivamente del 15% (IC 95%: da 7% a 22%; p<0,001) e del 18% (IC 95%: da 11% a 24%; p<0,001).

La Qualità della Vita correlata alla salute, misurata con il St George Respiratory Questionnaire (SGRQ) era migliorata per tutti i trattamenti attivi rispetto al placebo. Il miglioramento medio nell'arco di tre anni per Aliflus confrontato con placebo è stato di -3,1 unità (IC 95%: da -4,1 a -2,1; p<0,001), confrontato con salmeterolo è stato di -2,2 unità (p<0,001) e confrontato con FP è stato di -1,2 unità (p=0,017). Una diminuzione di 4 unità viene considerata clinicamente rilevante.

La probabilità stimata che la polmonite venga riportata come evento avverso nell'arco di 3 anni era il 12,3% con placebo, il 13,3% con salmeterolo, il 18,3% con FP ed il 19,6% con Aliflus ("hazard ratio" per Aliflus vs placebo: 1,64; IC 95%: da 1,33 a 2,01, p<0,001). Non si è osservato un aumento nelle morti correlate a polmonite; i decessi durante il trattamento che sono stati aggiudicati come principalmente dovuti a polmonite erano 7 con placebo, 9 con salmeterolo, 13 con FP e 8 con Aliflus. Non è stata osservata una differenza significativa nella probabilità di fratture ossee (5,1% con placebo, 5,1% con salmeterolo, 5,4% con FP e 6,3% con Aliflus; l'hazard ratio per Aliflus in confronto a placebo è: 1,22; IC 95%: da 0,87 a 1,72; p=0,248).

Studi clinici controllati con placebo, della durata di 6 e 12 mesi, hanno dimostrato che l'uso regolare di Aliflus 50/500 microgrammi migliora la funzionalità polmonare, riduce la dispnea e l'uso di farmaci per il controllo dei sintomi.

Gli studi replicativi SCO40043 e SCO100250 randomizzati, in doppio cieco, per gruppi paralleli che hanno confrontato l'effetto di Aliflus 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 nella incidenza annuale di riacutizzazioni moderate/gravi in soggetti con BPCO con FEV₁ inferiore del 50% del normale previsto e un'anamnesi di riacutizzazioni. Le riacutizzazioni moderate/gravi erano definite come peggioramento dei sintomi che richiedevano un trattamento con corticosteroidi orali e/o antibiotici o ospedalizzazione del paziente.

Gli studi avevano un periodo di *run-in* di 4 settimane durante il quale tutti i soggetti ricevevano in aperto salmeterolo/fluticasone propionato 50/250 per standardizzare la terapia farmacologica per la BPCO e stabilizzare la malattia prima della randomizzazione al trattamento in cieco per il periodo di 52 settimane previsto dallo studio. I soggetti sono stati randomizzati nel rapporto 1:1 a salmeterolo/fluticasone propionato 50/250 (totale ITT n=776) o salmeterolo (totale ITT n=778). Prima del periodo di *run-in*, i soggetti hanno sospeso l'uso dei trattamenti precedenti per la BPCO eccetto i broncodilatatori a breve durata d'azione. Durante il periodo di trattamento non era permesso l'uso contemporaneo di broncodilatatori inalatori a lunga durata d'azione (β_2 -agonisti e anticolinergici), prodotti di combinazione ipratropio/salbutamolo, β_2 -agonisti orali e preparazioni a base di teofillina. Era permesso l'uso di corticosteroidi orali e antibiotici per il trattamento acuto delle riacutizzazioni di BPCO in base a specifiche linee guida d'uso. I soggetti hanno utilizzato il salbutamolo al bisogno nel corso degli studi.

I risultati di entrambi gli studi hanno mostrato che il trattamento con Aliflus 50/250 ha comportato una incidenza annuale di riacutizzazioni di BPCO moderate/gravi significativamente inferiore a salmeterolo (SCO40043: 1,06 e 1,53 per soggetto all'anno, rispettivamente, rapporto di incidenza di 0,70; 95% IC: da 0,58 a 0,83; p<0,001; SCO100250: 1,10 e 1,59 per soggetto all'anno, rispettivamente, rapporto di incidenza di 0,70; 95% IC: da 0,58 a 0,83; p<0,001). Le evidenze ottenute dagli endpoint secondari di efficacia (tempo alla prima riacutizzazione moderata/grave, incidenza annuale di riacutizzazioni che richiedevano corticosteroidi orali, e FEV₁ mattutino (AM) pre-dosaggio erano in modo significativo a favore di Aliflus 50/250 microgrammi due volte al giorno rispetto a salmeterolo. I profili degli eventi avversi sono stati simili con l'eccezione di una incidenza maggiore di polmoniti e di effetti collaterali locali noti (candidiasi e disfonia) nel gruppo trattato con Aliflus 50/250 microgrammi due volte al giorno in confronto al gruppo trattato con salmeterolo. Gli eventi correlati alla polmonite sono stati riportati per 55 soggetti (7%) nel gruppo trattato con Aliflus 50/250 microgrammi due volte al giorno e per 25 soggetti (3%) nel gruppo trattato con salmeterolo. L'aumentata incidenza di polmoniti riportata con Aliflus 50/250 microgrammi due volte al giorno sembra essere di grandezza simile a quella riportata a seguito del trattamento con Aliflus 50/500 microgrammi due volte al giorno nello studio TORCH.

Asma

Salmeterol Multi-Center Asthma Research Trial (SMART)

Il Salmeterol multi-center asma Research Trial (SMART) era uno studio della durata di 28 settimane, condotto negli Stati Uniti, che ha valutato la sicurezza del salmeterolo rispetto a placebo in aggiunta alla solita terapia 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 di decessi per asma nei pazienti che avevano assunto salmeterolo (13 morti su

13.176 pazienti nel gruppo in trattamento con salmeterolo rispetto a 3 morti su 13.179 pazienti nel gruppo con placebo). Lo studio non era disegnato per valutare l'impatto dell'uso concomitante del corticosteroide per via inalatoria, e solo il 47% dei soggetti ha riferito l'utilizzo al basale di corticosteroidi per via inalatoria (ICS).

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 riacutizzazione 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 grave 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 (n = 5.845)	Salmeterolo-FP (n = 3.107)	FP (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 (n = 5.845)	Salmeterolo-FP (n = 3.107)	FP (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:

Nello studio SAM101667, condotto su 158 bambini dai 6 ai 16 anni con asma sintomatico, la combinazione di salmeterolo/fluticasone propionato è ugualmente efficace al raddoppio della dose di fluticasone propionato per quanto riguarda il controllo dei sintomi e la funzionalità polmonare. Questo studio non è stato progettato per studiare l'effetto sulle riacutizzazioni.

In uno studio a 12 settimane condotto su bambini dai 4 agli 11 anni [n = 257] trattati con salmeterolo/fluticasone propionato 50/100 o salmeterolo 50 microgrammi + fluticasone propionato 100 microgrammi entrambi due volte al giorno, due bracci di trattamento hanno sperimentato un aumento del 14% del picco di flusso espiratorio così come miglioramenti nel punteggio dei sintomi e uso di salbutamolo al bisogno. Non c'erano differenze tra i bracci di 2 trattamento. Non c'erano differenze nei parametri di sicurezza tra i 2 bracci di trattamento.

In uno studio a 12 settimane, randomizzato a gruppi paralleli, condotto su bambini da 4 a 11 anni di età [n = 203] con asma persistente e che erano sintomatici su corticosteroidi inalati, la sicurezza è stato l'endpoint primario. I bambini hanno ricevuto salmeterolo/fluticasone propionato (50/100 microgrammi) o fluticasone propionato (100 microgrammi) da solo due volte al giorno. Due dei bambini trattati con salmeterolo/fluticasone propionato e 5 bambini trattati con fluticasone propionato si sono ritirati a causa del peggioramento dell'asma. Dopo 12 settimane nessun bambino nei due bracci di trattamento ha avuto escrezione urinaria di cortisolo anormalmente bassa nelle 24 ore. Non c'erano differenze nei parametri di sicurezza tra i 2 bracci di trattamento.

Medicinali contenenti fluticasone propionato nell'asma durante la gravidanza

Uno studio di coorte epidemiologico retrospettivo osservazionale che utilizza record sanitari elettronici provenienti dal Regno Unito è stato condotto per valutare il rischio di malformazioni congenite maggiori (MCM) dopo l'esposizione nel primo trimestre al solo FP inalato e salmeterolo-FP in relazione ad ICS non FP. Nessun placebo è stato incluso in questo studio come confronto.

All'interno della coorte di asma di 5.362 gravidanze durante il primo trimestre ad ICS, 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 diagnosticati entro 1 anno è stato di 1,1 (IC 95%: 0,5 - 2,3) per le donne FP esposte vs non FP esposte con asma moderata e 1,2 (IC 95%: 0,7 - 2,0) per donne con asma da significativo a grave. Nessuna differenza nel rischio di MCM è stata identificata in seguito all'esposizione durante il primo trimestre al solo FP rispetto al salmeterolo-FP. I rischi assoluti di MCM nei diversi stadi di gravità dell'asma variavano da 2,0 a 2,9 ogni 100 gravidanze esposte a FP, paragonabili ai risultati di uno studio di 15.840 gravidanze non esposte alle terapie per l'asma nel database di ricerca di medicina generale (2,8 eventi MCM per 100 gravidanze).

5.2 Proprietà farmacocinetiche

Ai fini delle valutazioni di farmacocinetica ciascuno dei due componenti può essere considerato separatamente.

Salmeterolo:

Il salmeterolo agisce localmente nel polmone e pertanto i livelli plasmatici non sono indicativi dell'effetto terapeutico. Inoltre sono disponibili solo dati limitati sulla farmacocinetica del salmeterolo in conseguenza della difficoltà tecnica di analizzare il farmaco nel plasma causata dalle basse concentrazioni plasmatiche che si riscontrano alle dosi terapeutiche somministrate per via inalatoria (circa 200 picogrammi/ml o meno).

Fluticasone propionato:

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

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

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

Il legame con le proteine plasmatiche è del 91%.

Il fluticasone propionato viene eliminato molto rapidamente dalla circolazione sistemica, principalmente mediante metabolismo in un composto acido carbossilico inattivo, ad opera dell'enzima CYP3A4 del sistema del citocromo P450. Sono stati rilevati nelle feci altri metaboliti non identificati.

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

Popolazione pediatrica

In un'analisi farmacocinetica di popolazione che utilizza i dati provenienti da 9 studi clinici controllati con diversi dispositivi (Diskus, inalatore predosato) che comprendevano 350 pazienti con asma di età compresa tra 4-77 anni (174 pazienti da 4 a 11 anni di età) è stata osservata una maggiore esposizione sistemica al fluticasone propionato a seguito di trattamento con Aliflus Diskus 50/100 rispetto a fluticasone propionato Diskus 100.

Rapporto della media geometrica [90% CI] per il salmeterolo / fluticasone propionato vs fluticasone propionato Diskus bambini e adolescenti/adulti.

Trattamento (test vs. ref)	Popolazione	AUC	C_{max}
Salmeterolo/ fluticasone propionato Diskus 50/100 fluticasone propionato Diskus 100	Bambini (4-11 anni)	1,20 [1,06 - 1,37]	1,25 [1,11 - 1,41]
Salmeterolo/fluticasone propionato Diskus 50/100 fluticasone propionato Diskus 100	Adolescente/Adulto (≥12 anni)	1,52 [1,08 - 2,13]	1,52 [1,08 - 2,16]

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

5.3 Dati preclinici di sicurezza

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

Negli studi sulla riproduzione animale, i glucocorticoidi hanno mostrato di indurre malformazioni (palatoschisi, malformazioni scheletriche). Tuttavia questi risultati sperimentali nell'animale non sembrano avere rilevanza per quanto riguarda la somministrazione nell'uomo alle dosi raccomandate. Gli studi nell'animale con salmeterolo hanno dato luogo a tossicità embriofetale solo ad alti livelli di esposizione. A seguito della co-somministrazione in ratti, a dosi associate all'induzione da parte dei glucocorticoidi di anomalie note, si è osservato l'aumento dell'incidenza di trasposizione dell'arteria ombelicale e di incompleta ossificazione dell'osso occipitale. Né salmeterolo xinafoato né il fluticasone propionato hanno mostrato alcun potenziale di genotossicità.

6. INFORMAZIONI FARMACEUTICHE

6.1 Elenco degli eccipienti

Eccipiente: Lattosio monoidrato (che contiene proteine del latte)

6.2 Incompatibilità

Non pertinente.

6.3 Periodo di validità

2 anni.

6.4 Precauzioni particolari per la conservazione

Non conservare a temperatura superiore ai 30°C

6.5 Natura e contenuto del contenitore

La polvere per inalazione è contenuta in blister costituiti da una base preformata di PVC, coperta da alluminio laminato pelabile. La striscia a nastro è contenuta in un apparecchio plastico prestampato di colore viola.

Gli apparecchi in materiale plastico sono disponibili in scatole di cartone che contengono:

1 Diskus da 28 dosi
oppure 1 Diskus da 60 dosi
oppure 2 Diskus da 60 dosi
oppure 3 Diskus da 60 dosi
oppure 10 Diskus da 60 dosi

E' possibile che non tutte le confezioni siano commercializzate.

6.6 Precauzioni particolari per lo smaltimento e la manipolazione

Il Diskus eroga una polvere che viene inalata nei polmoni.

Un contatore di dosi sul Diskus indica il numero di dosi rimaste.

Per le istruzioni dettagliate per l'uso vedere il Foglio Illustrativo per il paziente.

7. TITOLARE DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

Menarini International Operations Luxembourg S.A. - 1, Avenue de la Gare, Luxembourg
su licenza GlaxoSmithKline S.p.A.

Concessionario per la vendita:

A. Menarini Industrie Farmaceutiche Riunite s.r.l. - Via Sette Santi 3, Firenze

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

Aliflus Diskus 50/100: 1 inalatore 28 dosi A.I.C.: 034463012
1 inalatore 60 dosi A.I.C.: 034463048
3 inalatori 60 dosi A.I.C.: 034463075

Aliflus Diskus 50/250: 1 inalatore 28 dosi A.I.C.: 034463024
1 inalatore 60 dosi A.I.C.: 034463051
3 inalatori 60 dosi A.I.C.: 034463087

Aliflus Diskus 50/500: 1 inalatore 28 dosi A.I.C.: 034463036
1 inalatore 60 dosi A.I.C.: 034463063
3 inalatori 60 dosi A.I.C.: 034463099

9. DATA DELLA PRIMA AUTORIZZAZIONE/ RINNOVO DELL' AUTORIZZAZIONE

Data della prima autorizzazione: 15 settembre 1999

Data del rinnovo autorizzazione più recente: 19 settembre 2019

10. DATA DI REVISIONE DEL TESTO