

RIASSUNTO DELLE CARATTERISTICHE DEL PRODOTTO

1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE

Safubref 50 microgrammi/250 microgrammi/dose, polvere per inalazione

Safubref 50 microgrammi/500 microgrammi/dose, polvere per inalazione

2. COMPOSIZIONE QUALITATIVA E QUANTITATIVA

Safubref 50 microgrammi/250 microgrammi: ogni dose erogata (la dose che fuoriesce dal boccaglio) contiene salmeterolo xinafoato corrispondente a 48 microgrammi di salmeterolo e 238 microgrammi di fluticasone propionato.

Ciò corrisponde ad una dose preimpostata di salmeterolo xinafoato corrispondente a 50 microgrammi di salmeterolo e 250 microgrammi di fluticasone propionato.

Safubref 50 microgrammi/500 microgrammi: ogni dose erogata (la dose che fuoriesce dal boccaglio) contiene salmeterolo xinafoato corrispondente a 48 microgrammi di salmeterolo e 476 microgrammi di fluticasone propionato.

Ciò corrisponde ad una dose preimpostata di salmeterolo xinafoato corrispondente a 50 microgrammi di salmeterolo e 500 microgrammi di fluticasone propionato.

Eccipiente con effetti noti: 17 mg di lattosio monoidrato per dose erogata

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

3. FORMA FARMACEUTICA

Polvere per inalazione in un dispositivo inalatore dosatore (Easyhaler)

Polvere bianca.

4. INFORMAZIONI CLINICHE

4.1 Indicazioni terapeutiche

Asma

Safubref è indicato per il trattamento regolare dell'asma negli adulti e negli adolescenti di età pari o superiore a 12 anni in cui l'uso di un prodotto combinato (β_2 agonista a lunga durata d'azione e corticosteroide inalatorio) è appropriato:

- pazienti non adeguatamente controllati con corticosteroidi inalatori e β_2 agonista a breve durata d'azione usati "al bisogno"

o

- pazienti già adeguatamente controllati sia con corticosteroide inalatorio sia con β_2 agonista a lunga durata d'azione.

Broncopneumopatia cronica ostruttiva (BPCO)

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

4.2 Posologia e modo di somministrazione

Posologia

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

I pazienti devono essere visitati regolarmente dal medico in modo che il dosaggio di Safubref sia sempre ottimale e sia modificato esclusivamente su consiglio del medico. **La dose deve essere titolata fino alla dose più bassa che consente di mantenere un efficace controllo dei sintomi.**

Per dosaggi che non possono essere raggiunti con Safubref (cioè 50 microgrammi di salmeterolo e 100 microgrammi di fluticasone propionato) sono disponibili altri prodotti di combinazione a dose fissa contenenti questi due principi attivi.

Quando il controllo dei sintomi è mantenuto con il dosaggio più basso della combinazione somministrato due volte al giorno, il passo successivo può prevedere, a titolo di prova, la somministrazione del solo corticosteroide inalatorio. In alternativa, pazienti che richiedono un β_2 agonista a lunga durata d'azione

possono essere trattati con Safubref somministrato una volta al giorno se, a giudizio del medico, è opportuno mantenere il controllo della malattia. In caso di dose unica giornaliera se il paziente ha una storia di sintomi notturni, la dose deve essere somministrata la sera e se il paziente ha una storia di sintomi prevalentemente diurni la dose deve essere somministrata al mattino.

I pazienti devono ricevere un dosaggio di Safubref contenente la dose di fluticasone propionato idonea alla severità della malattia. Se un paziente necessita di dosi non comprese nel regime raccomandato, devono essere prescritte dosi idonee del β_2 -agonista e/o del corticosteroide.

Dosi raccomandate:

Asma

Adulti e adolescenti dai 12 anni in su:

Un'inalazione di 50 microgrammi di salmeterolo e 250 microgrammi di fluticasone propionato due volte al giorno.

o

Un'inalazione di 50 microgrammi di salmeterolo e 500 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 per la risoluzione rapida dei sintomi e limitazione del flusso respiratorio da moderata a grave) per i quali è essenziale un raggiungimento rapido del controllo dell'asma, può essere presa in considerazione una terapia iniziale di mantenimento con salmeterolo/fluticasone 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, attraverso un dosaggio disponibile con altri prodotti di combinazione a dose fissa contenenti questi due principi attivi. 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. È 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. Safubref non è indicato per il trattamento iniziale dell'asma lieve. Il dosaggio di Salmeterolo/fluticasone propionato 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:

L'uso di Safubref non è raccomandato nei bambini di età inferiore ai 12 anni.

BPCO

Adulti:

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

Speciali gruppi di pazienti:

Non è necessario modificare la dose nei pazienti anziani o in quelli con danno renale. Non sono disponibili dati sull'uso di Safubref in pazienti con danno epatico.

Modo di somministrazione

Uso inalatorio.

Istruzioni per l'uso corretto di Safubref:

L'inalatore è regolato dal flusso inspiratorio, il che significa che quando il paziente inala attraverso il boccaglio, la sostanza è rilasciata nelle vie respiratorie.

Nota: è importante istruire il paziente a:

- Leggere attentamente le istruzioni per l'uso presenti nel foglio illustrativo che è incluso in ogni confezione di Safubref
- Tenere l'inalatore in posizione verticale, afferrandolo tra l'indice e il pollice

- Agitare vigorosamente l'inalatore su e giù da 3 a 5 volte prima dell'azionamento
- Attivare (effettuare lo scatto) l'inalatore prima dell'inalazione
- Respirare con forza e profondità attraverso il boccaglio per garantire che sia erogata una dose ottimale ai polmoni
- Trattenere il respiro dopo l'inalazione per almeno 5 secondi
- Non espirare mai attraverso il boccaglio poiché questo porterà a una riduzione della dose inalata. Nel caso ciò avvenisse, il paziente va istruito a battere leggermente il boccaglio su un tavolo o sul palmo di una mano per svuotarlo dalla polvere e poi ripetere la procedura di dosaggio.
- Non azionare mai il dispositivo più di una volta senza l'inalazione della polvere. Nel caso questo avvenga, il paziente deve essere istruito a battere leggermente il boccaglio su un tavolo o sul palmo di una mano per svuotarlo dalla polvere e poi ripetere la procedura di dosaggio.
- Riposizionare sempre il copri boccaglio (e, se in uso, chiudere la copertura di protezione) dopo l'uso, per evitare l'azionamento accidentale del dispositivo (che potrebbe comportare un sovradosaggio o sottodosaggio al paziente, quando sarà successivamente utilizzato)
- Sciacquare la bocca con acqua e/o lavarsi i denti dopo aver inalato la dose di mantenimento al fine di minimizzare il rischio di candidiasi a livello orofaringeo
- Non usare mai l'acqua per la pulizia dell'inalatore perché la polvere è sensibile all'umidità
- Sostituire Safubref quando il conta dosi raggiunge lo zero anche se la polvere può ancora essere osservata all'interno dell'inalatore.

4.3 Controindicazioni

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

4.4 Avvertenze speciali e precauzioni di impiego

Peggioramento della malattia

Safubref non deve essere usato per il trattamento dei sintomi acuti di asma per i quali è richiesto un broncodilatatore rapido e a breve durata d'azione. I pazienti devono essere informati che il loro inalatore deve essere usato per il sollievo in un attacco di asma acuto disponibile in qualsiasi momento.

I pazienti non devono iniziare a usare Safubref durante un'esacerbazione o se hanno un peggioramento significativo o un grave peggioramento dell'asma.

Durante il trattamento con Safubref possono verificarsi gravi eventi avversi correlati all'asma ed esacerbazioni. Ai pazienti deve essere chiesto di continuare il trattamento, ma di consultare un medico se i sintomi dell'asma rimangono incontrollati o peggiorano dopo l'inizio di Safubref.

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

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

Quando i sintomi dell'asma sono sotto controllo, può essere valutata una graduale riduzione della dose di Safubref. È importante controllare regolarmente i pazienti dopo il passaggio ad un trattamento a dosi inferiori. Deve essere usata la dose più bassa efficace di Safubref (vedere paragrafo 4.2).

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

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

Come tutti i medicinale inalatori a base di corticosteroidi, Safubref deve essere usato con cautela nei pazienti con tubercolosi polmonare attiva o quiescente ed infezioni micotiche, virali o di altro tipo delle vie respiratorie. Se indicato, va avviato tempestivamente un trattamento idoneo.

Effetti cardiovascolari

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

Iperglicemia

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

Broncospasmo paradossso

Come per altre terapie inalatorie, dopo la somministrazione può manifestarsi un broncospasmo paradossso, con aumento immediato del respiro sibilante e della dispnea. Il broncospasmo paradossso risponde ad un broncodilatatore ad azione rapida e va trattato immediatamente. L'uso di Safubref deve essere interrotto immediatamente, il paziente deve essere visitato e, se necessario, va iniziata una terapia alternativa.

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

Effetti sistemici da impiego di corticosteroide

Con qualsiasi corticosteroide inalatorio possono manifestarsi effetti sistemici, in particolare in caso di dosi elevate prescritte per periodi prolungati. Questi effetti sono molto meno probabili che in caso di trattamento con corticosteroidi orali. I possibili effetti sistemici comprendono la sindrome di Cushing, manifestazioni cushingoidi, soppressione surrenalica, ridotta densità minerale ossea, cataratta e glaucoma e, più raramente, una serie di effetti psicologici o comportamentali comprendenti iperattività psicomotoria, disturbi del sonno, ansia, depressione o aggressività (in particolare nei bambini) (per le informazioni sugli effetti sistemici dei corticosteroidi inalatori nei bambini e negli adolescenti, vedere più avanti al sottoparagrafo "Popolazione pediatrica"). **È quindi importante che i pazienti siano visitati regolarmente e che la dose del corticosteroide inalatorio sia ridotta fino alla dose più bassa che consente di mantenere 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 1.000 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.

I benefici della terapia inalatoria con fluticasone propionato devono minimizzare la necessità di ricorrere alla terapia steroidea 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. Tale possibilità di un'alterata funzionalità 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. Il grado di alterata 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 somministrano contemporaneamente il fluticasone propionato con altri inibitori potenti del CYP3A (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 a un oculista per la valutazione delle possibili cause che possono includere cataratta, glaucoma o malattie rare come la corioretinopatia sierosa centrale (CSCR), che sono state segnalate dopo l'uso di corticosteroidi sistemici e topici.

Polmonite nei pazienti con BPCO

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

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

I medici devono restare vigili in merito al possibile sviluppo di polmonite nei pazienti con BPCO, in quanto le manifestazioni cliniche di tali infezioni e i sintomi delle esacerbazioni della BPCO si sovrappongono.

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

Interazioni con inibitori potenti del CYP3A4

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

Popolazione pediatrica

I bambini e gli adolescenti di età inferiore ai 16 anni che assumono dosi elevate di fluticasone propionato (in genere ≥ 1.000 microgrammi/die) possono essere particolarmente a rischio. Possono manifestarsi effetti sistemici, in particolare a dosi elevate prescritte per periodi prolungati. I possibili effetti sistemici comprendono la sindrome di Cushing, manifestazioni cushingoidi, soppressione surrenalica, crisi surrenalica acuta e ritardo della crescita nei bambini e negli adolescenti e, più raramente, una serie di effetti psicologici o comportamentali comprendenti iperattività psicomotoria, disturbi del sonno, ansia, depressione o aggressione. Va presa in considerazione l'opportunità di indirizzare il bambino o l'adolescente ad uno pneumologo pediatrico.

Si raccomanda di controllare regolarmente l'altezza nei bambini che ricevono un trattamento prolungato con corticosteroidi inalatori. **La dose del corticosteroide inalatorio va sempre ridotta fino alla dose più bassa che consente di mantenere un controllo efficace dell'asma.**

Eccipienti

Safubref contiene come eccipiente lattosio fino a 17,1 mg/dose. Questa quantità normalmente non causa problemi alle persone intolleranti al lattosio. L'eccipiente lattosio contiene piccole quantità di proteine del latte, che possono causare reazioni allergiche.

4.5 Interazioni con altri medicinali ed altre forme di interazione

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

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

Fluticasone propionato

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

mediata dal citocromo CYP3A4 a livello intestinale ed epatico. Sono quindi improbabili interazioni farmacologiche clinicamente significative mediate da fluticasone propionato.

In uno studio d'interazione condotto in soggetti sani trattati con fluticasone propionato intranasale, ritonavir (un inibitore molto potente del citocromo CYP3A4) 100 mg due volte al giorno ha aumentato di diverse centinaia di volte le concentrazioni plasmatiche di fluticasone propionato, con conseguente riduzione marcata delle concentrazioni sieriche di cortisolo. Per fluticasone propionato somministrato per via inalatoria non sono disponibili informazioni su questa interazione, ma è atteso un aumento marcato dei livelli plasmatici di fluticasone propionato. Sono stati segnalati casi di sindrome di Cushing e soppressione surrenalica. L'associazione deve essere evitata, a meno che il beneficio non superi il rischio aumentato di effetti indesiderati sistemici del glucocorticoide.

In un piccolo studio condotto in volontari sani, ketoconazolo, un inibitore leggermente meno potente del CYP3A, ha aumentato del 150% l'esposizione a fluticasone propionato dopo una singola inalazione. Ciò ha determinato una riduzione più marcata del cortisolo plasmatico rispetto al solo fluticasone propionato. Si ritiene che anche il trattamento concomitante con altri inibitori di CYP3A, incluso itraconazolo e prodotti contenenti cobicistat, e moderati inibitori del CYP3A come eritromicina, aumenti il rischio di effetti indesiderati sistemici. L'associazione deve essere evitata a meno che il beneficio non superi il maggior rischio di effetti indesiderati sistemici dovuti ai corticosteroidi; in questo caso è necessario monitorare i pazienti per verificare l'assenza di effetti indesiderati sistemici dovuti ai corticosteroidi.

Salmeterolo

Inibitori potenti del CYP3A4

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

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

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

Inibitori moderati del CYP3A4

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

4.6 Fertilità, gravidanza e allattamento

Gravidanza

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

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

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

Allattamento

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

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

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

Fertilità

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

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

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

4.8 Effetti indesiderati

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

Le reazioni avverse associate a salmeterolo/fluticasone propionato sono elencate di seguito in base alla classificazione per sistemi e organi e alla frequenza. Le frequenze sono definite come segue: molto comune ($\geq 1/10$), comune ($\geq 1/100$, $< 1/10$), non comune ($\geq 1/1.000$, $< 1/100$), raro ($\geq 1/10.000$, $< 1/1.000$) e non nota (la frequenza non può essere definita sulla base dei dati disponibili). Le frequenze sono basate sui dati degli studi clinici. L'incidenza con placebo non è stata considerata.

Classificazione per sistemi e organi	Reazione avversa	Frequenza
Infezioni ed Infestazioni	Candidiasi della bocca e della gola	Comune
	Polmonite (in pazienti con BPCO)	Comune ^{1,3,5}
	Bronchite	Comune ^{1,3}
	Candidiasi esofagea	Raro
Disturbi del sistema immunitario	Reazioni di ipersensibilità accompagnate dalle seguenti manifestazioni:	
	Reazioni di ipersensibilità cutanee	Non comune
	Angioedema (principalmente del viso ed edema orofaringeo)	Raro
	Sintomi respiratori (dispnea)	Non comune
	Sintomi respiratori (bronicospasmo)	Raro
	Reazioni anafilattiche incluso shock anafilattico	Raro
Patologie endocrine	Sindrome di Cushing, manifestazioni cushingoidi, soppressione surrenalica, ritardo di crescita in bambini ed adolescenti, diminuzione della densità minerale ossea	Raro ⁴
Disturbi del metabolismo e della nutrizione	Ipopotassiemia	Comune ³
	Iperglicemia	Non comune ⁴
Disturbi psichiatrici	Ansia	Non comune
	Disturbi del sonno	Non comune
	Alterazioni comportamentali incluse iperattività	Raro

Classificazione per sistemi e organi	Reazione avversa	Frequenza
	psicomotoria e irritabilità (particolarmente nei bambini)	
	Depressione, aggressività (particolarmente nei bambini)	Non nota
Patologie del sistema nervoso	Cefalea	Molto comune ¹
	Tremore	Non comune
Patologie dell'occhio	Cataratta	Non comune
	Glaucoma	Raro ⁴
	Visione, offuscata (vedere anche il paragrafo 4.4)	Non nota
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 paradossso	Raro ⁴
Patologie della cute e del tessuto sottocutaneo	Contusioni	Comune ^{1,3}
Patologie del sistema muscoloscheletrico e del tessuto connettivo	Crampi muscolari	Comune
	Fratture traumatiche	Comune ^{1,3}
	Artralgia	Comune
	Mialgia	Comune

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

Descrizione di reazioni avverse selezionate

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

Come con altre terapie per inalazione può verificarsi broncospasmo paradossso con un immediato aumento del respiro sibilante e della dispnea dopo la somministrazione della dose. Il broncospasmo paradossso risponde ad un broncodilatatore ad azione rapida e deve essere trattato immediatamente. L'uso di Safubref 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. Sia la raucedine che l'incidenza della candidiasi

della bocca e della gola possono essere ridotte sciacquando la bocca con acqua e/o lavandosi i denti dopo l'uso del medicinale. La candidiasi sintomatica della bocca e della gola può essere trattata con una terapia antimicotica locale proseguendo il trattamento con Safubref.

Popolazione pediatrica

I possibili effetti sistemici includono la sindrome di Cushing, manifestazioni cushingoidi, soppressione surrenalica e ritardo della crescita in bambini ed adolescenti (vedere paragrafo 4.4). I bambini possono anche manifestare ansia, disturbi del sonno e alterazioni 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 <http://www.agenziafarmaco.gov.it/content/come-segnalare-una-sospetta-reazione-avversa>.

4.9 Sovradosaggio

Non sono disponibili dati da studi clinici sul sovradosaggio con Safubref, ma di seguito sono riportati i dati relativi al sovradosaggio dei due componenti presi singolarmente:

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

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

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

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

5. PROPRIETÀ FARMACOLOGICHE

5.1 Proprietà farmacodinamiche

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

codice ATC: R03AK06

Meccanismo d'azione ed effetti farmacodinamici

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

Salmeterolo

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

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

Fluticasone propionato

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

Efficacia e sicurezza clinica

Studi clinici sull'asma

Uno studio clinico della durata di dodici mesi (*Gaining Optimal Asthma Control*, GOAL), condotto in 3.416 pazienti adulti e adolescenti con asma persistente, ha confrontato la sicurezza e l'efficacia di salmeterolo/fluticasone propionato (FP) rispetto ad un corticosteroide inalatorio (FP) impiegato da solo al fine di verificare il raggiungimento degli obiettivi di controllo dell'asma. Il trattamento è stato aumentato gradualmente ogni 12 settimane fino al raggiungimento del ****controllo totale dell'asma** o della dose più elevata del medicinale consentita dallo studio. Lo studio GOAL ha dimostrato che un numero maggiore di pazienti trattati con salmeterolo/FP ha raggiunto il controllo dell'asma rispetto ai pazienti trattati con il solo corticosteroide inalatorio (*inhaled corticosteroid*, ICS) e che tale controllo è stato ottenuto con una dose più bassa di corticosteroide.

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

I risultati complessivi dello studio hanno evidenziato:

Percentuale di pazienti che hanno raggiunto un *buon controllo (BC) e un **controllo totale (CT) dell'asma in 12 mesi				
Trattamento pre-studio	Salmeterolo/FP		FP	
	BC	CT	BC	CT
Senza ICS (solo SABA - Short Acting Beta Agonist)	78%	50%	70%	40%
Dose bassa di ICS (≤500 microgrammi di BDP - beclometasone dipropionato o equivalente/die)	75%	44%	60%	28%
Dose media di ICS (da >500 a 1.000 microgrammi di BDP o equivalente/die)	62%	29%	47%	16%
Risultati raggruppati dei 3 livelli di trattamento	71%	41%	59%	28%

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

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

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

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

Studi clinici sulla BPCO

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

Gli studi comprendevano una fase di *run-in* di 4 settimane, durante la quale tutti i soggetti hanno ricevuto in aperto salmeterolo/FP 50/250 per standardizzare la terapia farmacologica della BPCO e stabilizzare la malattia prima della randomizzazione al farmaco in studio per 52 settimane. I soggetti sono stati randomizzati 1:1 a salmeterolo/FP 50/250 (ITT totale n=776) o salmeterolo (ITT totale n=778). Prima della fase di *run-in*, i soggetti hanno interrotto l'uso dei farmaci anti-BPCO precedenti, ad eccezione dei broncodilatatori a breve durata d'azione. L'uso contemporaneo di broncodilatatori inalatori a lunga durata d'azione (β_2 -agonisti e anticolinergici), preparati combinati con ipratropio/salbutamolo/ , β_2 -agonisti orali e preparati a base di teofillina non era consentito durante il periodo di trattamento. Corticosteroidi orali e antibiotici erano consentiti per il trattamento acuto delle esacerbazioni della BPCO in base a linee guida specifiche. I soggetti hanno usato salbutamolo secondo necessità per tutta la durata degli studi.

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

Asma

Studio Salmeterol Multi-center Asthma Research Trial (SMART)

Lo studio Salmeterol Multi-center Asthma Research Trial (SMART) è stato uno studio di 28 settimane, condotto negli USA, in soggetti adulti e adolescenti nel quale è stata valutata la sicurezza di salmeterolo rispetto al placebo in aggiunta alla loro abituale terapia antiasmatica. Sebbene non vi fossero differenze significative nell'endpoint primario del numero combinato di decessi correlati ad eventi respiratori e di eventi respiratori potenzialmente letali, lo studio ha mostrato un aumento significativo dei decessi correlati all'asma nei pazienti trattati con salmeterolo (13 decessi su 13.176 pazienti trattati con salmeterolo contro 3 decessi su 13.179 pazienti trattati con placebo). Lo studio non è stato progettato per valutare l'impatto dell'uso concomitante di corticosteroidi inalatori e solo il 47% dei soggetti ha riferito l'uso di ICS al basale.

Sicurezza ed efficacia di salmeterolo-FP verso FP da solo nell'asma

Sono stati condotti due studi multicentrici della durata di 26 settimane per confrontare la sicurezza e l'efficacia di salmeterolo-FP rispetto a FP da solo, 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 moderata a grave con anamnesi di ospedalizzazione correlata all'asma o esacerbazione dell'asma nell'anno precedente. L'obiettivo primario di ogni studio era di determinare se l'aggiunta di LABA (long acting beta-adrenoceptor agonists) alla terapia ICS (salmeterolo-FP) non fosse inferiore alla sola terapia ICS (FP) in termini di rischio di eventi gravi correlati all'asma (ospedalizzazione correlata all'asma, 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 esacerbazione

dell'asma (definita come peggioramento dell'asma che ha richiesto l'uso di corticosteroidi sistemici per almeno 3 giorni o ricovero in ospedale o visita al pronto soccorso a causa di asma che ha richiesto l'uso di corticosteroidi sistemici).

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

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

	AUSTRI		VESTRI	
	Salmeterolo-FP (n = 5.834)	FP da solo (n = 5.845)	Salmeterolo-FP (n = 3.107)	FP da solo (n = 3.101)
Endpoint compositi (Ospedalizzazione correlata all'asma, intubazione endotracheale o morte)	34 (0,6%)	33 (0,6%)	27 (0,9%)	21 (0,7%)
Rapporto di rischio Salmeterolo- FP/FP (95% IC)	1,029 (0,638-1,662) ^a		1,285 (0,726-2,272) ^b	
Morte	0	0	0	0
Ospedalizzazione correlata all'asma	34	33	27	21
Intubazione endotracheale	0	2	0	0

^aSe la stima risultante calcolata al 95% dell' IC per il rischio relativo era inferiore a 2,0, si è conclusa la non inferiorità.

^bSe la stima risultante calcolata al 95% dell' IC per il rischio relativo era inferiore a 2,675, la non inferiorità è stata conclusa.

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

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

Popolazione pediatrica

L'uso di Safubref non è raccomandato nei bambini di età inferiore a 12 anni. La sicurezza e l'efficacia di Safubref in questa popolazione giovanile non sono state stabilite.

Medicinali contenenti fluticasone propionato in donne in gravidanza con asma

Uno studio epidemiologico di coorte retrospettivo osservazionale che ha utilizzato cartelle cliniche elettroniche provenienti dal Regno Unito è stato condotto per valutare il rischio di MCM (Macrocephaly-capillary malformation) dopo l'esposizione a FP da solo per via inalatoria e alla combinazione salmeterolo-FP rispetto a ICS senza FP durante il primo trimestre di gravidanza. In questo studio non è stato fatto alcun confronto con placebo.

Nella coorte di 5.362 donne in gravidanza con asma esposte durante il primo trimestre a ICS, sono state identificate 131 diagnosi di MCM; 1.612 (30%) sono state esposte a FP o salmeterolo-FP, 42 delle quali hanno ricevuto una diagnosi di MCM. L'*odds ratio* aggiustato per le diagnosi di MCM in un anno era 1,1 (95% CI: 0,5 – 2,3) per donne con asma moderata esposte a FP vs donne esposte a ICS senza FP e 1,2 (95% CI: 0,7 – 2,0) per donne con asma da considerevole a grave. Non sono state identificate differenze nel rischio di MCM dopo l'esposizione durante il primo trimestre a FP da solo rispetto alla combinazione salmeterolo-FP. Il rischio assoluto di MCM attraverso le diverse fasce di gravità dell'asma andava da 2,0 a 2,9 per 100

gravidezze esposte a FP, paragonabile ai risultati di uno studio di 15.840 gravidezze non esposte alle terapie per l'asma presenti nel General Practice Research Database (2,8 eventi MCM per 100 gravidezze).

5.2 Proprietà farmacocinetiche

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

Salmeterolo

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

Fluticasone propionato

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

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 in misura minima all'esposizione sistemica a causa della bassa solubilità in acqua e del metabolismo presistemico, con conseguente disponibilità orale inferiore all'1%. Si verifica un incremento lineare dell'esposizione sistemica in rapporto all'aumento della dose inalata.

La disposizione di fluticasone propionato è caratterizzata da un'elevata clearance plasmatica (1.150 mL/min), un ampio volume di distribuzione allo stato stazionario (circa 300 L) ed un'emivita terminale di circa 8 ore.

Il legame con le proteine plasmatiche è del 91%.

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

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

Popolazione pediatrica

L'uso di Safubref non è raccomandato nei bambini di età inferiore a 12 anni. La sicurezza e l'efficacia di Safubref in questa popolazione giovanile non sono state stabilite.

5.3 Dati preclinici di sicurezza

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

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

6. INFORMAZIONI FARMACEUTICHE

6.1 Elenco degli eccipienti

Lattosio monoidrato (che contiene proteine del latte).

6.2 Incompatibilità

Non pertinente.

6.3 Periodo di validità

Come confezionato per la vendita: 18 mesi.

Dopo la prima apertura del foglio di alluminio: 1 mese [dosaggio 50/250], 2 mesi [dosaggio 50/500]. Non conservare a temperatura superiore a 25°C. Proteggere dall'umidità.

6.4 Precauzioni particolari per la conservazione

Questo medicinale non richiede alcuna condizione particolare di conservazione.

Per le condizioni di conservazione dopo la prima apertura vedere paragrafo 6.3.

6.5 Natura e contenuto del contenitore

L'inalatore multidose per la polvere è composto da sette parti in plastica e una molla in acciaio inossidabile. I materiali plastici dell'inalatore sono: polibutilene tereftalato, polietilene a bassa densità, policarbonato, stirene butadiene, polipropilene. L'inalatore è sigillato in un sacchetto di alluminio e imballato con o senza copertura di protezione (polipropilene ed elastomero termoplastico) in una scatola.

Confezioni:

1, 2 o 3 inalatori contenenti 60 dosi, con o senza copertura di protezione.

È possibile che non tutte le confezioni siano commercializzate.

6.6 Precauzioni particolari per lo smaltimento

Nessuna istruzione particolare.

7. TITOLARE DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

Orion Corporation

Orionintie 1

FI-02200 Espoo

Finlandia

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

045961012	- "50 microgrammi/250 microgrammi/dose polvere per inalazione"	1 inalatore in
PBT/LDPE/PC/SB/PP	da 60 dosi	
045961024	- "50 microgrammi/250 microgrammi/dose polvere per inalazione"	2 inalatori in
PBT/LDPE/PC/SB/PP	da 60 dosi	
045961036	- "50 microgrammi/250 microgrammi/dose polvere per inalazione"	3 inalatori in
PBT/LDPE/PC/SB/PP	da 60 dosi	
045961048	- "50 microgrammi/500 microgrammi/dose polvere per inalazione"	1 inalatore in
PBT/LDPE/PC/SB/PP	da 60 dosi	
045961051	- "50 microgrammi/500 microgrammi/dose polvere per inalazione"	2 inalatori in
PBT/LDPE/PC/SB/PP	da 60 dosi	
045961063	- "50 microgrammi/500 microgrammi/dose polvere per inalazione"	3 inalatori in
PBT/LDPE/PC/SB/PP	da 60 dosi	
045961075	- "50 microgrammi/250 microgrammi/dose polvere per inalazione"	1 inalatore in
PBT/LDPE/PC/SB/PP	con copertura di protezione da 60 dosi	
045961087	- "50 microgrammi/250 microgrammi/dose polvere per inalazione"	2 inalatori in
PBT/LDPE/PC/SB/PP	con copertura di protezione da 60 dosi	
045961099	- "50 microgrammi/250 microgrammi/dose polvere per inalazione"	3 inalatori in
PBT/LDPE/PC/SB/PP	con copertura di protezione da 60 dosi	
045961101	- "50 microgrammi/500 microgrammi/dose polvere per inalazione"	1 inalatore in
PBT/LDPE/PC/SB/PP	con copertura di protezione da 60 dosi	
045961113	- "50 microgrammi/500 microgrammi/dose polvere per inalazione"	2 inalatori in
PBT/LDPE/PC/SB/PP	con copertura di protezione da 60 dosi	
045961125	- "50 microgrammi/500 microgrammi/dose polvere per inalazione"	3 inalatori in
PBT/LDPE/PC/SB/PP	con copertura di protezione da 60 dosi	

9. DATA DELLA PRIMA AUTORIZZAZIONE/ RINNOVO DELL'AUTORIZZAZIONE

Data della prima autorizzazione:

Data del rinnovo più recente:

10. DATA DI REVISIONE DEL TESTO

Agenzia Italiana del Farmaco