

RIASSUNTO DELLE CARATTERISTICHE DEL PRODOTTO

1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE

Salmeterolo Sandoz 25 microgrammi per erogazione sospensione pressurizzata per inalazione priva di CFC

2. COMPOSIZIONE QUALITATIVA E QUANTITATIVA

Ogni dose erogata (dalla valvola) contiene 25 microgrammi di salmeterolo (come xinafoato). Questo equivale a una dose erogata (dall'inalatore) di 21 microgrammi di salmeterolo (come xinafoato).

Eccipiente con effetti noti: 0,007 microgrammi/dose di lecitina di soia.

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

3. FORMA FARMACEUTICA

Sospensione pressurizzata per inalazione.

Contenitore pressurizzato in alluminio, contenente una sospensione bianca, sigillata con una valvola dosatrice e dotata di un inalatore in polipropilene verde e di un cappuccio di protezione dalla polvere in polipropilene verde chiaro.

4. INFORMAZIONI CLINICHE

4.1 Indicazioni terapeutiche

Terapia aggiuntiva regolare sintomatica dell'ostruzione reversibile delle vie aeree nei pazienti con asma, inclusi quelli con asma notturna e asma indotta da esercizio fisico, non adeguatamente controllati con corticosteroidi per via inalatoria somministrati secondo le attuali linee guida di trattamento.

Trattamento della broncopneumopatia cronica ostruttiva (BPCO).

4.2 Posologia e modo di somministrazione

Uso dell'inalatore

Salmeterolo Sandoz per inalazione deve essere usato con regolarità. I benefici del trattamento saranno evidenti solo dopo diverse somministrazioni del medicinale. Poiché con questa classe di medicinali possono insorgere reazioni avverse associate ad un sovradosaggio, il dosaggio o la frequenza di somministrazione devono essere aumentati solo su indicazione del medico.

Posologia

Salmeterolo Sandoz è indicato esclusivamente negli adulti di età pari o superiore a 18 anni.

Salmeterolo Sandoz non è indicato per l'uso nei bambini di età pari o inferiore a 12 anni e negli adolescenti dai 13 ai 17 anni di età.

Asma

Adulti di età pari o superiore a 18 anni

Due inalazioni di 25 microgrammi di salmeterolo due volte al giorno.

Nei pazienti asmatici con ostruzione delle vie aeree più grave, possono essere utili fino a quattro inalazioni di 25 microgrammi di salmeterolo due volte al giorno.

Popolazione pediatrica

La sicurezza e l'efficacia di Salmeterolo Sandoz non sono state ancora stabilite nei bambini di età pari o inferiore a 12 anni e negli adolescenti dai 13 ai 17 anni di età.

L'uso di questo medicinale non è raccomandato nei bambini e negli adolescenti sotto i 18 anni di età.

BPCO

Adulti di età pari o superiore a 18 anni

Due inalazioni di 25 microgrammi di salmeterolo due volte al giorno.

Popolazione pediatrica

Non sono disponibili indicazioni sull'uso di Salmeterolo Sandoz nei bambini e negli adolescenti.

Popolazioni speciali

Non è necessario aggiustare la dose nei pazienti anziani oppure nei pazienti con compromissione della funzionalità renale. Non ci sono dati disponibili sull'uso di Salmeterolo Sandoz nei pazienti con compromissione epatica.

Modo di somministrazione

ISTRUZIONI PER L'USO

I pazienti devono essere adeguatamente istruiti sull'uso corretto dell'inalatore (vedere il Foglio Illustrativo).

1. I pazienti devono rimuovere il cappuccio protettivo del boccaglio premendo delicatamente i lati del cappuccio e controllare l'interno e l'esterno del boccaglio, per verificare che sia pulito.
2. I pazienti devono agitare bene l'inalatore prima dell'uso.
3. Prima di utilizzare per la prima volta l'inalatore, i pazienti devono rilasciare due spruzzi nell'aria, per assicurarsi che il dispositivo funzioni. Dopo la pulizia dell'inalatore, o nel caso questo non sia stato utilizzato per una settimana, i pazienti devono effettuare uno spruzzo nell'aria.
4. In posizione seduta o eretta, i pazienti devono tenere l'inalatore in verticale fra le dita e il pollice, con il pollice appoggiato alla base dell'inalatore, sotto il boccaglio.
5. I pazienti devono espirare quanto più profondamente possibile e posizionare quindi il boccaglio in bocca, in mezzo ai denti, e chiudervi le labbra intorno. I pazienti devono essere istruiti in modo da non mordere il boccaglio.
6. Subito dopo aver iniziato ad inspirare attraverso la bocca, i pazienti devono premere sulla parte superiore dell'inalatore per rilasciare salmeterolo, continuando ad inspirare costantemente e profondamente.
7. Trattene il respiro, i pazienti devono togliere l'inalatore dalla bocca e sollevare le dita dalla parte superiore dell'inalatore. I pazienti devono continuare a trattene il respiro il più a lungo possibile.
8. Se i pazienti necessitano di un'ulteriore inalazione, devono mantenere l'inalatore in posizione verticale e attendere circa mezzo minuto prima di ripetere le operazioni da 2 a 7.
9. Dopo l'uso i pazienti devono rimettere sempre il cappuccio sul boccaglio, per evitare il contatto con polvere e corpi estranei.

Il cappuccio deve essere rimesso sul boccaglio premendo con fermezza e facendo scattare il cappuccio in posizione.

Importante:

I pazienti non devono effettuare in maniera affrettata le fasi 5, 6 e 7. È importante che essi inizino a inspirare il più lentamente possibile immediatamente prima di azionare l'inalatore.

I pazienti devono esercitarsi di fronte ad uno specchio per le prime volte. Se notano una "nebbiolina" uscire dalla parte superiore dell'inalatore o dai lati della bocca, devono ricominciare dalla fase 2.

Le persone che hanno debolezza alle mani possono trovare più facile tenere l'inalatore con entrambe le mani. Posizionare i due indici sulla parte superiore dell'inalatore ed entrambi i pollici sulla base, sotto il boccaglio.

I pazienti che hanno difficoltà a sincronizzare l'erogazione di aerosol con l'inspirazione, come spesso accade negli anziani, devono usare Salmeterolo Sandoz con un dispositivo distanziatore Volumatic®.

Per i dettagli sul suo uso corretto, i pazienti devono fare riferimento alle istruzioni d'uso di Volumatic®, fornite con il dispositivo distanziatore.

Se l'inalatore è stato esposto a basse temperature, il paziente deve estrarre il contenitore di metallo dall'inalatore in plastica e riscaldarlo tra le mani per qualche minuto. Dopo il riscaldamento, rilasciare uno spruzzo nell'aria prima dell'uso.

Pulizia:

L'inalatore deve essere pulito almeno una volta alla settimana, seguendo queste indicazioni:

1. Rimuovere il cappuccio protettivo del boccaglio.
2. Non rimuovere il contenitore dall'inalatore in materiale plastico.
3. Pulire l'interno e l'esterno del boccaglio e dell'inalatore in plastica con un panno o un tessuto asciutto.
4. Erogare uno spruzzo nell'aria prima del successivo utilizzo.
5. Rimettere il cappuccio protettivo sul boccaglio.

I PAZIENTI NON DEVONO IMMERGERE IL CONTENITORE METALLICO NELL'ACQUA

4.3 Controindicazioni

Salmeterolo Sandoz è controindicato nei pazienti con ipersensibilità al salmeterolo xinafoato o ad uno qualsiasi degli eccipienti (vedere paragrafo 6.1).

Salmeterolo Sandoz contiene lecitina di soia ed è controindicato nei pazienti che soffrono di allergie alle arachidi o alla soia.

4.4 Avvertenze speciali e precauzioni di impiego

Di norma, la gestione dell'asma deve seguire un programma graduale e la risposta del paziente deve essere controllata sia clinicamente sia mediante test di funzionalità polmonare.

Salmeterolo non deve essere utilizzato (e non è sufficiente) come trattamento d'elezione per l'asma.

Salmeterolo non è un sostituto dei corticosteroidi assunti per via orale o inalatoria nei pazienti con asma. Il suo utilizzo è complementare ad essi.

I pazienti con asma devono essere avvertiti di non interrompere e non ridurre la terapia con corticosteroidi senza il consenso del medico, anche se con salmeterolo si sentono meglio.

Salmeterolo non deve essere usato per il trattamento dei sintomi dell'asma acuta, per cui è necessario l'uso di un broncodilatatore a rapida insorgenza ed a breve durata d'azione. È necessario avvertire i pazienti di tenere sempre a disposizione il medicinale da utilizzare per la risoluzione di un attacco acuto di asma.

L'aumento dell'uso di broncodilatatori a breve durata d'azione per alleviare i sintomi dell'asma indica un peggioramento del controllo dell'asma stessa. Il paziente deve essere istruito a rivolgersi al medico se il trattamento con il broncodilatatore a breve durata d'azione diventa meno efficace o se diventano necessarie più inalazioni rispetto al solito. In questo caso bisogna visitare il paziente e si deve prendere in considerazione la necessità di aumentare la terapia antiinfiammatoria (per esempio dosi più elevate di corticosteroidi per via inalatoria o un ciclo di trattamento con corticosteroidi orale). Le riacutizzazioni gravi dell'asma devono essere trattate in modo normale.

Sebbene salmeterolo possa essere prescritto come terapia addizionale quando i corticosteroidi per via inalatoria non forniscono un adeguato controllo dei sintomi dell'asma, i pazienti non devono iniziare la terapia con salmeterolo durante un episodio acuto grave di riacutizzazione dell'asma, o se hanno un peggioramento significativo o un deterioramento acuto dell'asma.

Durante il trattamento con salmeterolo possono verificarsi episodi di riacutizzazione ed eventi avversi gravi correlati all'asma.

I pazienti devono essere invitati a proseguire il trattamento, ma devono essere informati di consultare un medico se i sintomi dell'asma rimangono non controllati o peggiorano dopo l'inizio della terapia con salmeterolo.

L'aggravamento improvviso e progressivo dell'asma è potenzialmente pericoloso per la vita e il paziente deve essere sottoposto a valutazione medica urgente. Si deve prendere in considerazione la possibilità di aumentare la terapia con corticosteroidi. In queste circostanze può essere consigliabile il monitoraggio giornaliero del picco di flusso. Per il trattamento di mantenimento dell'asma, il salmeterolo deve essere somministrato in combinazione con corticosteroidi per via inalatoria o per via orale.

I broncodilatatori a lunga durata d'azione non devono essere l'unico né il principale trattamento nella terapia di mantenimento dell'asma (vedere il paragrafo 4.1).

Una volta che i sintomi dell'asma sono sotto controllo, la riduzione graduale della dose di salmeterolo può essere presa in considerazione. Durante la riduzione graduale, è importante riesaminare periodicamente i pazienti. Deve essere usata la più bassa dose efficace di salmeterolo.

Come con altre terapie inalatorie, dopo la somministrazione può manifestarsi broncospasmo paradossale, con un immediato aumento del respiro sibilante e dell'affanno e una diminuzione di flusso del picco espiratorio (PEFR). Il broncospasmo paradossale risponde ai broncodilatatori per via inalatoria ad azione rapida e deve essere trattato immediatamente. Se il paziente manifesta broncospasmo paradossale, il trattamento con salmeterolo deve essere interrotto immediatamente, il paziente deve essere sottoposto ad una visita medica e, se necessario, deve essere istituita una terapia alternativa (vedere il paragrafo 4.8).

Salmeterolo deve essere somministrato con cautela nei pazienti con tireotossicosi.

Ci sono state segnalazioni molto rare di aumenti dei livelli della glicemia (vedere paragrafo 4.8) e questo deve essere tenuto in considerazione nel prescrivere il medicinale a pazienti con anamnesi di diabete mellito.

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

La terapia con β_2 -agonisti può determinare ipopotassiemia potenzialmente grave. E' consigliata particolare cautela nell'asma acuta grave, poiché tale effetto può essere potenziato dall'ipossia e da

trattamenti concomitanti con derivati xantini, steroidi e diuretici. In queste situazioni i livelli sierici di potassio devono essere monitorati.

I dati provenienti da un ampio studio clinico (il Salmeterol Multi-Center Asthma Research Trial, SMART) suggerivano che i pazienti di etnia afro-americana fossero esposti ad un aumentato rischio di eventi respiratori gravi o morte durante l'utilizzo di salmeterolo rispetto al placebo (vedere paragrafo 5.1). Non è noto se questo fosse dovuto a fattori farmacogenetici o ad altri fattori. I pazienti di origine nera-africana o afro-caraibica devono essere avvisati di proseguire il trattamento ma di sottoporsi a un controllo medico se i sintomi dell'asma rimangono incontrollati o peggiorano durante la terapia con salmeterolo.

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

I pazienti devono essere istruiti sul corretto uso dell'inalatore e la loro tecnica deve essere controllata, per garantire l'erogazione ottimale del medicinale inalato nei polmoni.

Poiché l'assorbimento a livello sistemico avviene in gran parte attraverso i polmoni, l'uso di un distanziatore assieme all'inalatore predosato può variare la quantità di medicinale erogato nei polmoni. Si deve notare che questo potrebbe portare potenzialmente ad un aumento del rischio di effetti indesiderati sistemici, motivo per cui potrebbe rendersi necessario un aggiustamento della dose. Tuttavia, uno studio di farmacocinetica ha confrontato Salmeterolo Sandoz e un altro prodotto a base di salmeterolo in inalatore predosato pressurizzato privo di CFC disponibile in commercio, ciascuno dotato di distanziatore Volumatic. I risultati confermano un assorbimento sistemico e polmonare comparabile per entrambi i prodotti.

4.5 Interazioni con altri medicinali ed altre forme di interazione

I bloccanti dei recettori β -adrenergici possono attenuare o antagonizzare l'effetto del salmeterolo. Sia i β -bloccanti selettivi sia quelli non selettivi devono essere evitati nei pazienti con asma, a meno che non vi siano ragioni essenziali che ne giustifichino l'utilizzo.

La terapia con β_2 agonisti può provocare ipopotassiemia potenzialmente grave. Particolare cautela è consigliata nei casi di asma acuta grave, poiché tale effetto può essere potenziato dal trattamento concomitante con derivati xantini, steroidi e diuretici.

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

Potenti inibitori del CYP3A4

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

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

La somministrazione concomitante di ketoconazolo deve essere evitata, a meno che i benefici non superino il potenziale aumento del rischio di effetti indesiderati sistemici per il trattamento con

salmeterolo. È probabile che esista un rischio analogo di interazione con altri potenti inibitori del CYP3A4 (come itraconazolo, telitromicina, ritonavir).

Moderati inibitori del CYP3A4

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

4.6 Fertilità, gravidanza e allattamento

Gravidanza

Vi sono dati limitati (meno di 300 casi di gravidanza esaminati) relativi all'uso di salmeterolo in donne in gravidanza.

Gli studi sugli animali non indicano effetti dannosi diretti o indiretti per quanto riguarda la tossicità riproduttiva, con l'eccezione di evidenze di alcuni effetti dannosi sul feto a dosi molto elevate (vedere paragrafo 5.3).

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

Allattamento

I dati farmacodinamici/tossicologici disponibili negli animali hanno mostrato escrezione di salmeterolo nel latte materno. Non si può escludere un rischio per il bambino che viene allattato al seno.

Bisogna decidere se interrompere l'allattamento al seno o interrompere/sospendere la terapia con salmeterolo, tenendo in considerazione il beneficio dell'allattamento al seno per il bambino e il beneficio della terapia con salmeterolo per la donna.

Studi sul HFA 134a non hanno evidenziato alcun effetto sulla capacità riproduttiva e sull'allattamento degli adulti o sulle due generazioni successive di ratti o sullo sviluppo fetale di ratti o conigli.

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

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

4.8 Effetti indesiderati

Le reazioni avverse sono elencate di seguito, suddivise per classe sistemico/organica e frequenza. Le frequenze sono definite come: molto comune ($\geq 1/10$), comune ($\geq 1/100$ e $< 1/10$), non comune ($\geq 1/1.000$ e $< 1/100$), raro ($\geq 1/10000$ e $< 1/1000$) e molto raro ($< 1/10000$), incluse le segnalazioni isolate.

Gli eventi comuni e non comuni sono stati generalmente determinati dai dati degli studi clinici. L'incidenza con placebo non è stata presa in considerazione. Gli eventi molto rari sono generalmente determinati dalle segnalazioni spontanee post-marketing.

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

Classificazione per Sistemi e Organi	Reazione avversa	Frequenza
---	-------------------------	------------------

Disturbi del sistema immunitario	<u>Reazioni di ipersensibilità con le seguenti manifestazioni:</u> Eruzione cutanea (prurito e rossore) Reazioni anafilattiche, inclusi edema ed angioedema, broncospasmo e shock anafilattico	Non comune Molto raro
Disturbi del metabolismo e della nutrizione	Ipokaliemia Iperglicemia	Raro Molto raro
Disturbi psichiatrici	Nervosismo Insonnia	Non comune Raro
Patologie del sistema nervoso	Cefalea, tremori Capogiri	Comune Raro
Patologie cardiache	Palpitazioni Tachicardia Aritmie cardiache (incluse fibrillazione atriale, tachicardia sopra ventricolare ed extrasistoli)	Comune Non comune Molto raro
Patologie respiratorie, toraciche e mediastiniche	Irritazione orofaringea, broncospasmo paradossso	Molto raro
Patologie gastrointestinali	Nausea	Molto raro
Patologie del sistema muscoloscheletrico e del tessuto connettivo	Crampi muscolari Artralgia	Comune Molto raro
Patologie sistemiche e condizioni relative alla sede di somministrazione	Dolore toracico aspecifico	Molto raro

Gli effetti indesiderati farmacologici del trattamento con β_2 agonisti, come tremori, cefalea e palpitazioni sono stati segnalati, ma tendono ad essere transitori ed a ridursi con il regolare proseguimento della terapia. Tremore e tachicardia si verificano più frequentemente quando il medicinale viene somministrato a dosi superiori a 50 microgrammi due volte al giorno.

Come con altre terapie inalatorie, dopo l'inalazione può manifestarsi broncospasmo paradossso, con un immediato aumento del respiro sibilante e dell'affanno e una diminuzione di flusso del picco

espiratorio (PEFR). Il broncospasmo paradossale è responsivo ai broncodilatatori per via inalatoria ad azione rapida e deve essere trattato immediatamente. Se il paziente sperimenta broncospasmo paradossale, il trattamento con salmeterolo deve essere sospeso immediatamente, il paziente deve sottoporsi ad una visita medica e, se necessario, deve essere istituita una terapia alternativa (vedere paragrafo 4.4).

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 www.agenziafarmaco.gov.it/it/responsabili.

4.9 Sovradosaggio

Segni e sintomi

I segni e i sintomi del sovradosaggio di salmeterolo sono quelli tipici della stimolazione β_2 -adrenergica, e includono capogiri, aumenti della pressione arteriosa sistolica, tremori, cefalea e tachicardia.

Inoltre può insorgere ipokaliemia e pertanto i livelli sierici di potassio devono essere monitorati. Deve essere preso in considerazione l'utilizzo di integratori di potassio.

Trattamento

In caso di sovradosaggio, il paziente deve essere trattato con una terapia di sostegno e con un monitoraggio adeguato, se necessario. Ulteriori trattamenti devono essere somministrati come clinicamente indicato o come raccomandato dal centro tossicologico nazionale, laddove disponibile.

5. PROPRIETÀ FARMACOLOGICHE

5.1 Proprietà farmacodinamiche

Categoria farmacoterapeutica: agonisti selettivi beta2-adrenergici.

Codice ATC: R03AC12

Salmeterolo è un agonista selettivo β_2 adrenergico a lunga durata d'azione (12 ore) con una lunga catena laterale che si lega ad un sito esterno del recettore.

Queste proprietà farmacologiche di salmeterolo determinano una protezione più efficace contro la broncocostrizione indotta da istamina e producono una broncodilatazione di durata più lunga, che permane per almeno 12 ore, rispetto alle dosi raccomandate dei convenzionali agonisti β_2 a breve durata d'azione. Nell'uomo il salmeterolo inibisce la risposta immediata e ritardata agli allergeni inalati; dopo una singola dose, l'inibizione della risposta ritardata permane per oltre 30 ore, quando l'effetto broncodilatatore non è più evidente. La mono-somministrazione con salmeterolo attenua l'iperreattività bronchiale. Queste proprietà indicano che il salmeterolo possiede un'attività addizionale non-broncodilatatoria, di cui il completo significato clinico non è ancora chiaro. Il meccanismo è diverso dall'effetto antinfiammatorio dei corticosteroidi, che non dovrebbero essere interrotti o ridotti quando viene prescritto salmeterolo.

Salmeterolo è stato studiato nel trattamento dei disturbi associati alla BPCO ed ha dimostrato di migliorare i sintomi, la funzionalità polmonare e la qualità della vita.

Studi clinici sull'asma

Studio SMART (*Salmeterol Multi-center Asthma Research Trial*)

SMART è uno studio clinico di 28 settimane multi-centrico, randomizzato, in doppio cieco, controllato con placebo, a gruppi paralleli, condotto negli Stati Uniti, che ha randomizzato 13.176 pazienti in aggiunta al trattamento con salmeterolo (50 mcg due volte al giorno) e 13.179 pazienti con placebo, in aggiunta alla normale terapia antiasmatica. I pazienti venivano arruolati se di età ≥ 12 anni,

affetti da asma e in terapia con medicinali per il trattamento dell'asma (ma non un agonista β_2 adrenergico a lunga durata d'azione [LABA]). Al momento dell'ingresso nello studio veniva registrato l'impiego basale di un corticosteroide inalatorio (ICS, *Inhaled CorticoSteroid*), sebbene il loro uso non fosse richiesto nello studio. L'endpoint primario dello studio SMART era il numero combinato di morti correlate ad eventi respiratori e di eventi respiratori che mettevano a rischio la vita.

Risultati principali dello studio SMART: endpoint primario

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

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

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

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

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

vita, morti dovute a tutte le cause o ospedalizzazioni dovute a tutte le cause non hanno raggiunto la significatività statistica nell'intera popolazione.

Studi clinici sulla BPCO

Studio TORCH

TORCH è stato uno studio della durata di 3 anni che ha valutato l'effetto del trattamento con salmeterolo/fluticasone propionato (SFP) polvere secca 50/500 microgrammi in combinazione due volte al giorno, salmeterolo polvere secca 50 microgrammi due volte al giorno, fluticasone propionato (FP) polvere secca 500 microgrammi due volte al giorno o placebo in tutte le cause di mortalità nei pazienti con BPCO. I pazienti con BPCO con un FEV₁ basale (pre-broncodilatazione) <60% del normale previsto sono stati randomizzati al trattamento farmacologico in doppio cieco. Durante lo studio, era consentito ai pazienti di impiegare la loro normale terapia per 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'endpoint primario era la riduzione della mortalità da tutte le cause a 3 anni per SFP rispetto al placebo.

	Placebo n = 1.524	Salmeterolo 50 n = 1.521	FP 500 n = 1.534	SFP 50/500 n = 1.533
Mortalità da 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 SFP 50/500 vs singoli componenti (CI) 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 <i>log-rank</i> stratificata per stato di abitudine al fumo				

Si è osservata una tendenza verso un miglioramento della sopravvivenza nei soggetti trattati con SFP 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, 6,1% con salmeterolo, 6,9% con FP e 4,7% con SFP.

Il numero medio di riacutizzazioni per anno da moderate a gravi è stato significativamente ridotto con SFP in confronto a salmeterolo, FP e placebo (incidenza media nel gruppo SFP 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 al FP (IC 95%: da 1% a 16%, $p = 0,024$). Salmeterolo e FP hanno ridotto significativamente l'incidenza delle riacutizzazioni rispetto a placebo 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*), misurata con il St George's Respiratory Questionnaire (SGRQ) era migliorata per tutti i trattamenti attivi rispetto al placebo. Il

miglioramento medio nell'arco di tre anni per SFP rispetto al placebo è stato di -3,1 unità (95% IC: da -4,1 a -2,1, $p < 0,001$), rispetto al 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 è considerata clinicamente rilevante.

La probabilità stimata che la polmonite venga segnalata 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 SFP (hazard ratio per SFP vs placebo: 1,64, IC 95%: da 1,33 a 2,01, $p < 0,001$). Non si è osservato nessun aumento delle morti correlate a polmonite; i decessi durante il trattamento che sono stati giudicati come principalmente dovuti a polmonite sono stati 7 con placebo, 9 con salmeterolo, 13 con FP e 8 con SFP. 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 SFP; hazard ratio per SFP in confronto a placebo: 1,22, IC 95%: da 0,87 a 1,72, $p = 0,248$).

5.2 Proprietà farmacocinetiche

Il salmeterolo agisce localmente nel polmone e studi precedenti hanno suggerito che i livelli plasmatici non siano necessariamente predittivi degli effetti terapeutici. Inoltre sono disponibili solo dati limitati sulla farmacocinetica di salmeterolo a causa della difficoltà tecnica di analizzare il principio attivo nel plasma a fronte delle basse concentrazioni plasmatiche alle dosi terapeutiche (circa 200 picogrammi/ml o meno) raggiunte dopo inalazione.

5.3 Dati preclinici di sicurezza

Gli unici risultati degli studi sugli animali rilevanti per quanto riguarda l'uso clinico sono stati gli effetti associati a un'attività farmacologica esagerata.

Nel corso degli studi di tossicità riproduttiva e dello sviluppo con salmeterolo xinafoato non si sono verificati effetti nei ratti. Nei conigli la tossicità embriofetale tipica dei β_2 -agonisti (palatoschisi, apertura prematura delle palpebre, fusione sternale e ridotto tasso di ossificazione delle ossa craniche frontali) si è verificata ad alti livelli di esposizione (circa 20 volte la dose massima giornaliera raccomandata nell'uomo sulla base del confronto delle aree sotto la curva [AUC]).

Salmeterolo xinafoato è risultato negativo in una serie di studi standard di genotossicità.

Il propellente non-CFC, norflurano (HFA 134a) ha dimostrato di non avere alcun effetto tossico a concentrazioni di vapore molto elevate, di gran lunga superiori a quelle che possono essere sperimentate dai pazienti, in una vasta gamma di specie animali esposte giornalmente per periodi fino a due anni, ivi inclusa l'assenza di effetti sulla capacità riproduttiva o sullo sviluppo embriofetale.

6. INFORMAZIONI FARMACEUTICHE

6.1 Elenco degli eccipienti

Etanolo anidro

Lecitina di soia (E322)

Norflurano (HFA 134a), un idrofluoroalcano (senza clorofluorocarburi) come propellente.

Questo medicinale non contiene clorofluorocarburi come propellenti.

6.2 Incompatibilità

Non pertinente.

6.3 Periodo di validità

2 anni

6.4 Precauzioni particolari per la conservazione

Conservare sotto i 30°C.
Non congelare.

Il contenitore contiene un liquido pressurizzato. Non esporre a temperature superiori a 50°C, proteggere dalla luce diretta del sole. Non forare, rompere o bruciare il contenitore, anche quando apparentemente vuoto.

6.5 Natura e contenuto del contenitore

Contenitore pressurizzato in alluminio, contenente una sospensione bianca, sigillato con una valvola dosatrice e dotata di un inalatore in polipropilene verde e di un cappuccio di protezione dalla polvere in polipropilene verde chiaro.

Ogni contenitore fornisce 120 erogazioni, ciascuna delle quali contenente 25 microgrammi di salmeterolo (in forma di xinafoato), corrispondenti a una dose erogata (dall'inalatore) di 21 microgrammi di salmeterolo (in forma di xinafoato).

Questo medicinale è disponibile in confezioni contenenti 1, 2, 3, 4 o 5 inalatori.

È possibile che non tutte le confezioni siano commercializzate.

6.6 Precauzioni particolari per lo smaltimento

Nessuna istruzione particolare.

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

Sandoz S.p.A., L.go U. Boccioni 1, 21040 Origgio (VA)

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

AIC n. 043541010 - "25 MICROGRAMMI/EROGAZIONE SOSPENSIONE PRESSURIZZATA PER INALAZIONE" 1 CONTENITORE SOTTO PRESSIONE DA 120 EROGAZIONI

AIC n. 043541022 - "25 MICROGRAMMI/EROGAZIONE SOSPENSIONE PRESSURIZZATA PER INALAZIONE" 2 CONTENITORI SOTTO PRESSIONE DA 120 EROGAZIONI CIASCUNO

AIC n. 043541034 - "25 MICROGRAMMI/EROGAZIONE SOSPENSIONE PRESSURIZZATA PER INALAZIONE" 3 CONTENITORI SOTTO PRESSIONE DA 120 EROGAZIONI CIASCUNO

AIC n. 043541046 - "25 MICROGRAMMI/EROGAZIONE SOSPENSIONE PRESSURIZZATA PER INALAZIONE" 4 CONTENITORI SOTTO PRESSIONE DA 120 EROGAZIONI CIASCUNO

AIC n. 043541059 - "25 MICROGRAMMI/EROGAZIONE SOSPENSIONE PRESSURIZZATA PER INALAZIONE" 5 CONTENITORI SOTTO PRESSIONE DA 120 EROGAZIONI CIASCUNO

9. DATA DELLA PRIMA AUTORIZZAZIONE/ RINNOVO DELL'AUTORIZZAZIONE

Data della prima autorizzazione:

10. DATA DI REVISIONE DEL TESTO