

## RIASSUNTO DELLE CARATTERISTICHE DEL PRODOTTO

### 1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE

SALMETEROLO E FLUTICASONE SANDOZ GMBH 25 microgrammi/125 microgrammi/dose  
sospensione pressurizzata per inalazione

SALMETEROLO E FLUTICASONE SANDOZ GMBH 25 microgrammi/250 microgrammi/dose  
sospensione pressurizzata per inalazione

### 2. COMPOSIZIONE QUALITATIVA E QUANTITATIVA

#### **SALMETEROLO E FLUTICASONE SANDOZ GMBH 25 microgrammi/125 microgrammi/dose sospensione pressurizzata per inalazione**

Ogni dose (predosata dalla valvola dosatrice) contiene 25 microgrammi di salmeterolo (come salmeterolo xinafoato) e 125 microgrammi di fluticasone propionato. Ciò equivale ad una dose erogata (dall'inalatore) di 21 microgrammi di salmeterolo e 110 microgrammi di fluticasone propionato.

#### **SALMETEROLO E FLUTICASONE SANDOZ GMBH 25 microgrammi/250 microgrammi/dose sospensione pressurizzata per inalazione**

Ogni dose (predosata dalla valvola dosatrice) contiene 25 microgrammi di salmeterolo (come salmeterolo xinafoato) e 250 microgrammi di fluticasone propionato. Ciò equivale ad una dose erogata (dall'inalatore) di 21 microgrammi di salmeterolo e 220 microgrammi di fluticasone propionato.

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

### 3. FORMA FARMACEUTICA

Sospensione pressurizzata per inalazione

Il contenitore contiene una sospensione omogenea di colore bianco.

### 4. INFORMAZIONI CLINICHE

#### 4.1 Indicazioni terapeutiche

SALMETEROLO E FLUTICASONE SANDOZ GMBH è indicato nel trattamento regolare dell'asma quando l'uso di un medicinale di associazione ( $\beta_2$  agonista a lunga durata d'azione e corticosteroide per via inalatoria) è appropriato:

- in pazienti che non sono adeguatamente controllati con corticosteroidi per via inalatoria e con  $\beta_2$  agonisti a breve durata d'azione usati "al bisogno"

oppure

- in pazienti che sono già adeguatamente controllati sia con corticosteroidi per via inalatoria sia con  $\beta_2$  agonisti a lunga durata d'azione.

SALMETEROLO E FLUTICASONE SANDOZ GMBH non è indicato per l'uso nei bambini.

#### 4.2 Posologia e modo di somministrazione

Via di somministrazione: uso inalatorio.

I pazienti devono essere informati che SALMETEROLO E FLUTICASONE SANDOZ GMBH deve

essere usato ogni giorno al fine di ricavarne il miglior beneficio, anche quando non presentano sintomi.

I pazienti devono essere sottoposti ad un controllo medico regolare, in modo da garantire che il dosaggio assunto di SALMETEROLO E FLUTICASONE SANDOZ GMBH rimanga ottimale e venga modificato solo su indicazione medica.

**La dose deve corrispondere alla dose più bassa con la quale viene mantenuto un efficace controllo dei sintomi. Quando il controllo dei sintomi viene mantenuto con il dosaggio più basso di SALMETEROLO E FLUTICASONE SANDOZ GMBH (25 microgrammi/125 microgrammi) somministrato due volte al giorno, allora il passo successivo può essere il passaggio ad un diverso medicinale con un dosaggio più basso di salmeterolo/fluticasone (25 microgrammi/50 microgrammi).**

Quando il controllo dei sintomi viene mantenuto con il dosaggio più basso della combinazione somministrato due volte al giorno, allora il passo successivo potrebbe includere una prova con la somministrazione del corticosteroide inalatorio da solo.

In alternativa, i pazienti che richiedano una terapia con un  $\beta_2$  agonista a lunga durata d'azione possono passare al trattamento con SALMETEROLO E FLUTICASONE SANDOZ GMBH somministrato una volta al giorno se, a giudizio del medico, esso costituisca una terapia adeguata per mantenere il controllo della malattia. La mono-somministrazione giornaliera deve essere effettuata alla sera se il paziente ha precedenti di sintomi notturni ed al mattino qualora il paziente abbia precedenti di sintomi prevalentemente diurni.

Ai pazienti deve essere prescritto il dosaggio di SALMETEROLO E FLUTICASONE SANDOZ GMBH contenente la dose di fluticasone propionato appropriato per la gravità della patologia. Se per un paziente si rende necessaria la somministrazione di dosaggi al di fuori di quelli consigliati, dovranno essere prescritte dosi appropriate di  $\beta_2$  agonista e/o corticosteroide.

#### Posologia:

##### *Adulti:*

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

oppure

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

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

Non è stato dimostrato un evidente beneficio in confronto alla sola terapia con fluticasone propionato somministrato per via inalatoria, impiegato come terapia iniziale di mantenimento, quando uno o due dei criteri di gravità sopra descritti non sono soddisfatti. In generale la terapia con corticosteroidi inalatori resta il trattamento di prima linea per la maggior parte dei pazienti. SALMETEROLO E FLUTICASONE SANDOZ GMBH non è indicato per il trattamento iniziale dell'asma lieve. Si raccomanda di stabilire la dose appropriata di corticosteroide inalatorio prima di utilizzare qualunque associazione fissa in pazienti con asma grave.

Possono essere impiegati gli apparecchi distanziatori Volumatic o AeroChamber Plus (secondo le raccomandazioni nazionali). Dati di farmacocinetica a dose singola hanno dimostrato che l'esposizione sistemica a salmeterolo e fluticasone propionato può variare in base all'utilizzo di differenti apparecchi distanziatori (vedere paragrafo 4.4).

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

**Si deve sempre rivalutare la minima dose efficace quando viene introdotto l'uso di un apparecchio distanziatore o ne venga adottato un altro (vedere paragrafo 5.2).**

#### Popolazione pediatrica

SALMETEROLO E FLUTICASONE SANDOZ GMBH non deve essere usato nei bambini.

#### Speciali gruppi di pazienti

Non è necessario aggiustare le dosi in pazienti anziani oppure nei pazienti con danno renale. Non vi sono dati disponibili sull'uso di SALMETEROLO E FLUTICASONE SANDOZ GMBH in pazienti con compromessa funzionalità epatica.

#### Istruzioni per l'uso:

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

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

Verifica del funzionamento dell'inalatore:

Prima di utilizzare per la prima volta l'inalatore togliere il cappuccio protettivo del boccaglio stringendolo leggermente ai lati, agitare bene l'inalatore, tenere l'inalatore tra le dita e il pollice con il pollice alla base, sotto il boccaglio, quindi effettuare 4 spruzzi nell'aria, per accertarsi che funzioni. L'inalatore deve essere agitato immediatamente prima di effettuare ciascuno spruzzo. Qualora l'inalatore non sia stato utilizzato da una settimana o più, il cappuccio protettivo del boccaglio deve essere tolto, il paziente deve agitare bene l'inalatore e deve effettuare due spruzzi in aria.

Uso dell'inalatore:

1. Il paziente deve rimuovere il cappuccio protettivo del boccaglio stringendolo delicatamente ai lati .
2. Il paziente deve controllare l'interno e l'esterno dell'inalatore, compreso il boccaglio, per verificare la presenza di corpi staccati.
3. Il paziente deve agitare bene l'inalatore per assicurarsi di rimuovere qualsiasi corpo staccato e che il contenuto dell'inalatore sia miscelato in modo uniforme.
4. Il paziente deve tenere l'inalatore in posizione verticale tra le dita e il pollice con il pollice appoggiato sulla base dell'inalatore, sotto il boccaglio.
5. Il paziente deve espirare per quanto possibile, poi porre il boccaglio in bocca in mezzo ai denti e chiudervi le labbra intorno. Informare il paziente che non deve mordere il boccaglio.

6. Immediatamente dopo aver iniziato ad inspirare attraverso la bocca, il paziente deve premere con fermezza la parte superiore dell'inalatore per rilasciare SALMETEROLO E FLUTICASONE SANDOZ GMBH continuando ad inspirare costantemente e profondamente.

7. Trattenendo il respiro, il paziente deve togliere l'inalatore dalla bocca e sollevare il dito dalla parte superiore dell'inalatore. Il paziente deve continuare a trattenere il respiro il più a lungo possibile.

8. Per assumere una seconda inalazione, il paziente deve tenere l'inalatore in posizione verticale e deve attendere circa mezzo minuto prima di ripetere le operazioni da 3 a 7.

9. Il paziente deve rimettere immediatamente il cappuccio del boccaglio nella posizione corretta premendo con fermezza e facendolo scattare in posizione. Questo non richiede una pressione eccessiva, il coperchio deve posizionarsi con uno scatto nella sua sede.

#### IMPORTANTE

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

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

È necessario che il paziente si procuri una nuova confezione di medicinale quando il contatore di dosi mostra il numero 40 e il colore dell'indicatore passa da verde a rosso. Il paziente deve interrompere l'uso dell'inalatore quando l'indicatore indica 0, questo perché gli spruzzi che sono ancora presenti nel dispositivo potrebbero non essere sufficienti per una dose completa.

Il paziente non deve tentare mai di alterare il numero delle dosi riportate sull'indicatore o di staccare l'indicatore dal contenitore metallico. Il contatore non può essere regolato nuovamente ed è fissato alla bomboletta in modo stabile.

Pulizia (descritta anche nel foglio illustrativo):

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

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

NON IMMERGERE IL CONTENITORE METALLICO NELL'ACQUA

#### 4.3 Controindicazioni

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

#### 4.4 Avvertenze speciali e precauzioni di impiego

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

I pazienti non devono iniziare la terapia con SALMETEROLO E FLUTICASONE SANDOZ GMBH durante un episodio di riacutizzazione dell'asma o se hanno un peggioramento significativo o un deterioramento acuto dell'asma.

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

Un aumento dell'uso di medicinali per il sollievo dei sintomi dell'asma (broncodilatatori a breve durata d'azione), o una diminuita risposta ai medicinali per il sollievo dei sintomi sono indice di un peggioramento del controllo dell'asma ed i pazienti devono essere sottoposti a controllo medico.

Il peggioramento improvviso e progressivo del controllo dell'asma è potenzialmente pericoloso per la vita ed il paziente deve essere urgentemente visitato da un medico. Si deve prendere in considerazione la possibilità di aumentare la terapia corticosteroidica.

Una volta che i sintomi dell'asma siano controllati, si può prendere in considerazione l'opportunità di ridurre gradualmente la dose di SALMETEROLO E FLUTICASONE SANDOZ GMBH. È importante controllare regolarmente i pazienti dal momento in cui si inizia a ridurre il dosaggio del trattamento. Deve essere impiegata la minima dose efficace di SALMETEROLO E FLUTICASONE SANDOZ GMBH (vedere paragrafo 4.2).

Il trattamento con SALMETEROLO E FLUTICASONE SANDOZ GMBH non deve essere interrotto bruscamente a causa del rischio di peggioramento. La terapia deve essere ridotta sotto controllo medico.

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

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

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

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

Sono stati riferiti effetti indesiderati farmacologici del trattamento con  $\beta_2$  agonisti, come tremore, palpitazioni e cefalea, ma essi tendono a essere transitori e a ridursi con la terapia regolare.

Con qualsiasi corticosteroide inalatorio si possono verificare effetti sistemici, particolarmente ad alte dosi prescritte per lunghi periodi di tempo. È molto meno probabile che tali effetti si verifichino

rispetto a quanto avviene con i corticosteroidi orali. I possibili effetti sistemici includono: sindrome di Cushing, aspetto Cushingoide, soppressione surrenalica, diminuzione della densità minerale ossea, cataratta e glaucoma e più raramente una serie di effetti psicologici e comportamentali tra cui iperattività psicomotoria, disturbi del sonno, ansia, depressione o aggressività (specie nei bambini). **È importante quindi che il paziente sia sottoposto a controllo regolare e che la dose di corticosteroide inalatorio sia ridotta alla dose più bassa alla quale viene mantenuto un efficace controllo dell'asma.**

Il trattamento prolungato di pazienti con corticosteroidi inalatori ad alte dosi può dar luogo a soppressione surrenalica e crisi surrenalica acuta. Sono stati anche descritti casi molto rari di soppressione surrenalica e crisi surrenalica acuta con dosi di fluticasone propionato fra 500 e meno di 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.

#### *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 (CRSC) che sono state segnalate dopo l'uso di corticosteroidi sistemici e topici.

L'assorbimento sistemico del salmeterolo e del fluticasone propionato avviene in massima parte attraverso i polmoni. Dal momento che l'impiego di un apparecchio distanziatore con un inalatore pre-dosato può aumentare la distribuzione del farmaco ai polmoni, si deve considerare che ciò può condurre potenzialmente ad un aumento del rischio che si verifichino effetti avversi sistemici. Dati di farmacocinetica a dose singola (distanziatori lavati in una soluzione detergente e asciugati per sgocciolamento prima dell'uso) hanno dimostrato che l'esposizione sistemica al salmeterolo ed al fluticasone propionato può aumentare fino a due volte quando con SALMETEROLO E FLUTICASONE SANDOZ GMBH venga impiegato l'apparecchio distanziatore AeroChamber Plus, rispetto a quando venga impiegato l'apparecchio distanziatore Volumatic (vedere paragrafo 5.2).

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

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

Nell'ambito di uno studio della durata di 3 anni, condotto in pazienti con Broncopneumopatia Cronica Ostruttiva (BPCO) che ricevevano salmeterolo e fluticasone propionato in una combinazione a dose fissa di salmeterolo/fluticasone propionato in confronto a placebo, si è osservato un aumento delle

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

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

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

#### **4.5 Interazioni con altri medicinali ed altre forme d'interazione**

I  $\beta$ -bloccanti adrenergici possono indebolire o contrastare l'effetto del salmeterolo.

Devono essere evitati sia i  $\beta$ -bloccanti non selettivi che selettivi nei pazienti con asma, a meno che non sussistano ragioni che costringano al loro impiego. La terapia con  $\beta_2$  agonisti può causare ipokalemia potenzialmente grave. Particolare cautela è consigliata nell'asma grave acuto poiché questo effetto può essere potenziato dal trattamento concomitante con derivati della xantina, steroidi e diuretici.

L'uso concomitante di altri farmaci che contengono  $\beta$ -adrenergici può dar luogo ad un effetto potenzialmente additivo.

##### Fluticasone propionato

In condizioni normali, si raggiungono basse concentrazioni plasmatiche di fluticasone propionato a seguito di somministrazione per via inalatoria; ciò a causa dell'esteso metabolismo di primo passaggio e della elevata clearance sistemica mediata dal citocromo P450 3A4 nell'intestino e nel fegato. Pertanto, sono improbabili interazioni clinicamente significative, mediate dal fluticasone propionato.

In uno studio di interazione con fluticasone propionato somministrato per via intranasale in soggetti sani, il ritonavir (un inibitore molto potente del citocromo P450 3A4) alla dose di 100 mg due volte al giorno ha aumentato di parecchie centinaia di volte la concentrazione plasmatica di fluticasone propionato, dando luogo a concentrazioni notevolmente ridotte del cortisolo sierico. Non sono disponibili informazioni circa questo tipo di interazione per il fluticasone propionato somministrato per via inalatoria, ma ci si aspetta un notevole aumento dei livelli plasmatici di fluticasone propionato. La somministrazione concomitante deve essere evitata a meno che i benefici non superino l'aumento di rischio di effetti indesiderati sistemici dei glucocorticoidi.

In un piccolo studio condotto in volontari sani, il ketoconazolo, inibitore leggermente meno potente del CYP3A ha aumentato del 150% l'esposizione al fluticasone propionato dopo una singola inalazione. Ciò ha dato luogo a riduzione del cortisolo plasmatico superiore a quella che si osserva con il fluticasone propionato da solo. Ci si attende che anche il trattamento concomitante con altri potenti inibitori del CYP3A, come l'itraconazolo e i medicinali contenenti cobicistat, e con inibitori moderati del CYP3A come l'eritromicina, dia luogo ad un aumento dell'esposizione sistemica al fluticasone propionato ed al rischio di effetti indesiderati sistemici. L'associazione deve essere evitata a meno che i benefici superino il rischio aumentato di effetti collaterali sistemici dei corticosteroidi, in questo caso i pazienti devono essere monitorati per gli effetti collaterali sistemici dei corticosteroidi.

### Salmeterolo

#### *Potenti inibitori del citocromo CYP3A4*

La somministrazione concomitante di ketoconazolo (400 mg una volta al giorno per via orale) e di salmeterolo (50 microgrammi due volte al giorno per via inalatoria) in 15 soggetti sani per 7 giorni ha dato luogo ad un significativo incremento dell'esposizione di salmeterolo nel plasma (1,4 volte la  $C_{max}$  e 15 volte l'AUC). Ciò può portare ad un aumento dell'incidenza di altri effetti sistemici da trattamento con salmeterolo (ad es. prolungamento dell'intervallo QTc e palpitazioni) in confronto al trattamento con solo salmeterolo o solo ketoconazolo (vedere paragrafo 4.4).

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

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

#### *Moderati inibitori del citocromo CYP3A4*

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

## **4.6 Fertilità, gravidanza ed allattamento**

### Gravidanza

Una moderata quantità di dati su donne in gravidanza (da 300 a 1000 esiti di gravidanza) indica nessuna tossicità relativa a malformazioni o tossicità feto/neonatale da parte di salmeterolo e fluticasone propionato. Studi nell'animale hanno mostrato tossicità riproduttiva a seguito di somministrazione di  $\beta_2$  agonisti adrenergici e glucocorticoidi (vedere paragrafo 5.3).

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

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

### Allattamento

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

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

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

#### Fertilità

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

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

SALMETEROLO E FLUTICASONE SANDOZ GMBH non altera o altera in modo trascurabile la capacità di guidare veicoli o di usare macchinari.

#### **4.8 Effetti indesiderati**

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

#### Elenco tabulare delle reazioni avverse

Di seguito sono riportati gli eventi avversi che sono stati associati al salmeterolo/fluticasone propionato, elencati secondo la classificazione per sistemi e organi e per frequenza. Le frequenze sono definite come: molto comune ( $\geq 1/10$ ), comune (da  $\geq 1/100$  a  $< 1/10$ ), non comune (da  $\geq 1/1.000$  a  $< 1/100$ ), raro (da  $\geq 1/10000$  a  $1 < 1000$ ) e non nota (la frequenza non può essere definita sulla base dei dati disponibili). Le frequenze risultano dai dati degli studi clinici. L'incidenza nel braccio placebo non è stata presa in considerazione.

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

Patologie endocrine	Sindrome di Cushing, aspetto Cushingoide, soppressione surrenalica, ritardo della crescita in bambini e adolescenti, diminuzione della densità minerale ossea	Raro <sup>4</sup>
Disturbi del metabolismo e della nutrizione	Ipokaliemia	Comune <sup>3</sup>
	Iperglicemia	Non comune <sup>4</sup>
Disturbi psichiatrici	Ansia	Non comune
	Disturbi del sonno	Non comune
	Modifiche comportamentali, incluse iperattività psicomotoria e irritabilità (particolarmente nei bambini)	Raro
	Depressione, aggressività (specie nei bambini)	Non nota
Patologie del sistema nervoso	Cefalea	Molto comune <sup>1</sup>
	Tremori	Non comune
Patologie dell'occhio	Cataratta	Non comune
	Glaucoma	Raro <sup>4</sup>
	Visione, offuscata (vedere anche paragrafo 4.4)	Non nota
Patologie cardiache	Palpitazioni	Non comune
	Tachicardia	Non comune
	Aritmie cardiache (incluse: tachicardia sopra-ventricolare ed extrasistoli)	Raro
	Fibrillazione atriale	Non comune
	Angina pectoris	Non comune
Patologie respiratorie toraciche e mediastiniche	Rinofaringite	Molto comune <sup>2,3</sup>
	Irritazione della gola	Comune
	Raucedine/disfonia	Comune
	Sinusite	Comune <sup>1,3</sup>
	Broncospasmo paradossoso	Raro <sup>4</sup>
Patologie della cute e del tessuto sottocutaneo	Contusioni	Comune <sup>1,3</sup>
Patologie del sistema muscoloscheletrico e del tessuto connettivo	Crampi muscolari	Comune
	Fratture traumatiche	Comune <sup>1,3</sup>
	Artralgia	Comune
	Mialgia	Comune

1. Segnalato comunemente con il placebo
2. Segnalato molto comunemente con il placebo

3. Segnalato in uno studio nell'arco di 3 anni condotto su pazienti con BPCO

4. Vedere paragrafo 4.4

#### Descrizione delle reazioni avverse selezionate

Sono stati segnalati gli effetti indesiderati farmacologici del trattamento con  $\beta_2$  agonisti, quali tremore, palpitazioni e cefalea, ma questi tendono ad essere transitori ed a ridursi con la terapia regolare.

Come con altre terapie per inalazione può verificarsi broncospasmo paradossico con un immediato aumento sibilo e dispnea dopo la somministrazione della dose. Il broncospasmo paradossico risponde a un broncodilatatore ad azione rapida e deve essere trattato immediatamente. SALMETEROLO E FLUTICASONE SANDOZ GMBH deve essere interrotto immediatamente, il paziente valutato e, se necessario, deve essere istituita una terapia alternativa.

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

#### Popolazione pediatrica

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

#### Segnalazione delle reazioni avverse sospette

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

### **4.9 Sovradosaggio**

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

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

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

**Sovradosaggio cronico di fluticasone propionato somministrato per via inalatoria:** la riserva surrenale deve essere monitorata e può essere necessario il trattamento con corticosteroidi sistemici. Quando stabilizzata, il trattamento deve essere continuato con un corticosteroide per via inalatoria alla dose raccomandata. Fare riferimento al paragrafo 4.4: rischio di soppressione surrenale.

In caso di sovradosaggio sia acuto che cronico da fluticasone propionato, la terapia con SALMETEROLO E FLUTICASONE SANDOZ GMBH deve essere continuata ad un dosaggio idoneo al controllo dei sintomi.

## 5. PROPRIETÀ FARMACOLOGICHE

### 5.1 Proprietà farmacodinamiche

Categoria farmacoterapeutica: Farmaci per la broncopneumopatia cronica ostruttiva; adrenergici in associazione con corticosteroidi o altri farmaci, esclusi anticolinergici.  
Codice ATC: R03AK06

#### Meccanismo di azione ed effetti farmacodinamici

SALMETEROLO E FLUTICASONE SANDOZ GMBH contiene salmeterolo e fluticasone propionato che hanno differenti meccanismi di azione.

Di seguito viene discusso il rispettivo meccanismo di azione di entrambi i farmaci.

#### *Salmeterolo*

Il salmeterolo è un agonista selettivo dei  $\beta_2$  adrenocettori a lunga durata di azione (12 ore) dotato di una lunga catena laterale che si lega all'exosito del recettore.

Il salmeterolo produce una broncodilatazione di più lunga durata, di almeno 12 ore, rispetto a quella ottenuta con le dosi raccomandate dei  $\beta_2$  agonisti convenzionali a breve durata di azione.

#### *Fluticasone propionato*

Il fluticasone propionato, somministrato per via inalatoria, alle dosi raccomandate è dotato di attività antiinfiammatoria glucocorticoide a livello del polmone, con conseguente riduzione dei sintomi e delle esacerbazioni dell'asma, con meno effetti avversi rispetto alla somministrazione sistemica dei corticosteroidi.

#### Efficacia e sicurezza clinica

##### *Studi clinici nell'asma*

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

Il **\*Buon controllo** dell'asma veniva ottenuto più rapidamente con salmeterolo/fluticasone propionato che con il solo corticosteroide inalatorio. Il tempo di trattamento necessario perché il 50% dei soggetti ottenessero la loro prima settimana di **Buon controllo** era di 16 giorni per salmeterolo/fluticasone propionato confrontato con 37 giorni per il gruppo trattato con corticosteroide inalatorio. Nel sottogruppo dei pazienti asmatici naïve alla terapia con steroidi il tempo di trattamento necessario per ottenere un **Buon controllo** individuale era di 16 giorni per salmeterolo/fluticasone propionato in confronto ai 23 giorni per il gruppo trattato con corticosteroide inalatorio.

I risultati complessivi dello studio hanno dimostrato:

<b>Percentuale di Pazienti che hanno ottenuto il *Buon Controllo (WC) ed il **Controllo Totale (TC) dell'Asma in un periodo di 12 mesi</b>				
<b>Trattamento precedente allo studio</b>	<b>Salmeterolo/fluticasone propionato</b>		<b>Fluticasone propionato</b>	
	<b>WC</b>	<b>TC</b>	<b>WC</b>	<b>TC</b>
<b>Assenza di corticosteroide inalatorio</b> (solo beta-2-agonista a breve durata d'azione SABA)	78%	50%	70%	40%
<b>Bassa dose di corticosteroide inalatorio</b> ( $\leq 500$ microgrammi Beclometasone di propionato o dose equivalente/die)	75%	44%	60%	28%
<b>Dose media di corticosteroide inalatorio</b> (da $>500$ a 1000 microgrammi Beclometasone di propionato o dose equivalente/die)	62%	29%	47%	16%
<b>Risultati aggregati dei tre livelli di trattamento</b>	71%	41%	59%	28%

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

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

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

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

#### *Salmeterol Multi-Center Asthma Research Trial (SMART)*

SMART era uno studio multi-centrico, randomizzato, in doppio cieco, controllato con placebo, per gruppi paralleli, della durata di 28 settimane, condotto negli USA, che ha randomizzato 13.176 pazienti al trattamento con salmeterolo (50 microgrammi due volte al giorno) e 13.179 pazienti con placebo, in aggiunta alla normale terapia antiasmatica di ciascun paziente. I pazienti venivano arruolati se di età uguale o superiore a 12 anni, affetti da asma e se usavano al momento dell'arruolamento farmaci per il trattamento dell'asma (ma non un Beta Agonista a Lunga Durata d'Azione, LABA). Al momento dell'ingresso nello studio veniva registrato l'impiego al baseline di corticosteroidi inalatori, sebbene il loro uso non fosse richiesto nello studio. L'endpoint primario dello studio SMART era il numero combinato di morti per cause respiratorie e di eventi respiratori che mettevano a rischio la vita.

#### Risultati principali dello studio SMART: endpoint primario

Gruppi di pazienti	Numero di eventi correlati all'endpoint primario/numero di pazienti		Rischio relativo (intervallo di confidenza 95%)
	Salmeterolo	Placebo	
Tutti i pazienti	50/13,176	36/13,179	1.40 (0.91, 2.14)
Pazienti in trattamento con steroidi inalatori	23/6,127	19/6,138	1.21 (0.66, 2.23)
Pazienti non in trattamento con steroidi inalatori	27/7,049	17/7,041	1.60 (0.87, 2.93)
<b>Pazienti Afro-Americani</b>	<b>20/2,366</b>	<b>5/2,319</b>	<b>4.10 (1.54, 10.90)</b>

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

#### Risultati principali dello studio SMART per impiego di steroidi inalatori al baseline: endpoint secondari

	Numero di eventi correlati all'endpoint secondario/numero di pazienti		Rischio relativo (intervallo di confidenza 95%)
	salmeterolo	placebo	
Casi di morte correlati a cause respiratorie			
Pazienti in trattamento con steroidi inalatori	10/6127	5/6138	2.01 (0.69, 5.86)
Pazienti non in trattamento con	14/7049	6/7041	2.28 (0.88, 5.94)

steroidi inalatori			
Numero combinato di morti correlate all'asma o di eventi pericolosi per la vita			
Pazienti in trattamento con steroidi inalatori	16/6127	13/6138	1.24 (0.60, 2.58)
<b>Pazienti non in trattamento con steroidi inalatori</b>	<b>21/7049</b>	<b>9/7041</b>	<b>2.39 (1.10, 5.22)</b>
Casi di morte correlati all'asma			
Pazienti in trattamento con steroidi inalatori	4/6127	3/6138	1.35 (0.30, 6.04)
Pazienti non in trattamento con steroidi inalatori	9/7049	0/7041	*

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

### Popolazione pediatrica

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

Uno studio multicentrico della durata di 8 settimane, in doppio cieco, è stato condotto per valutare la sicurezza e l'efficacia di salmeterolo/fluticasone inalatore predosato (50/25 microgrammi, 1 o 2 inalazioni due volte al giorno) rispetto al fluticasone (50 microgrammi, 1 o 2 inalazioni due volte al giorno) da solo nei pazienti pediatrici giapponesi (da 6 mesi a 4 anni di età) con asma bronchiale infantile. La sicurezza del trattamento a lungo termine con salmeterolo/fluticasone inalatore predosato (50/25 microgrammi, 1 o 2 inalazioni due volte al giorno) è stata valutata in uno studio di 16 settimane, in aperto nell'estensione del periodo di trattamento. Il 91 % (136/150) e l'88 % (132/150) dei pazienti randomizzati rispettivamente con salmeterolo/fluticasone e fluticasone da solo, ha completato lo studio. Lo studio non ha raggiunto l'endpoint primario di efficacia della variazione media dal basale nel punteggio totale dei sintomi dell'asma (periodo doppio cieco). Non è stata dimostrata nessuna superiorità significativa statisticamente in favore di salmeterolo/fluticasone rispetto al fluticasone (95% CI [-2.47; 0.54], p=0.206). Non sono state notate clinicamente differenze significative nel profilo di sicurezza fra salmeterolo/fluticasone e fluticasone da solo (periodo di 8 settimane doppio cieco); inoltre non sono stati identificati nuovi segnali di sicurezza con la somministrazione di salmeterolo/fluticasone nel periodo di estensione in aperto di 16 settimane. Non ci sono stati decessi. E' difficile stilare una diagnosi certa di asma nei bambini di 4 anni di età o più giovani, pertanto è difficile ottenere dati conclusivi. Salmeterolo/fluticasone non è approvato nei bambini al di sotto dei 4 anni di età

### **5.2 Proprietà farmacocinetiche**

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

### Salmeterolo:

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

### Fluticasone propionato:

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

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

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

Il legame con le proteine plasmatiche è del 91%.

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

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

Sono disponibili solo dati limitati per indagare l'aumento visto nella distribuzione del farmaco ai polmoni quando SALMETEROLO E FLUTICASONE SANDOZ GMBH viene utilizzato con il dispositivo spaziatore Volumatic o il dispositivo spaziatore AeroChamber Plus. Tuttavia, uno studio di farmacocinetica a dose singola, studio PRC/CRD/13/11 (con distanziatori lavati in soluzione detergente e asciugati per sgocciolamento prima dell'uso) ha dimostrato che l'esposizione sistemica di salmeterolo e fluticasone propionato può essere aumentata fino a due volte quando l'inalatore di SALMETEROLO E FLUTICASONE SANDOZ GMBH viene utilizzato con il dispositivo spaziatore Volumatic rispetto a quando viene utilizzato con il dispositivo spaziatore AeroChamber Plus (vedere paragrafo 4.4).

Sulla base dei dati provenienti da vari studi si deduce che l'esposizione sistemica può aumentare circa 3 volte con il dispositivo spaziatore AeroChamber Plus o 4-7 volte con il dispositivo spaziatore Volumatic, rispetto all'uso senza distanziatore.

## **5.3 Dati preclinici di sicurezza**

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

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

Il propellente non-CFC, norflurano, ha dimostrato, in un'ampia serie di specie animali esposte giornalmente per periodi di due anni, di non possedere effetti tossici a concentrazioni di vapore molto alte, estremamente superiori a quelle cui è probabile siano esposti i pazienti.

## **6. INFORMAZIONI FARMACEUTICHE**

### **6.1 Elenco degli eccipienti**

Propellente: norflurano (HFA134a)

### **6.2 Incompatibilità**

Non pertinente.

### **6.3 Periodo di validità**

2 anni

Validità dopo prima apertura della busta contenente l'inalatore: 3 mesi

### **6.4 Precauzioni particolari per la conservazione**

Conservare a temperatura inferiore ai 25°C.

Tenere la bomboletta nell'imballaggio esterno per proteggere il medicinale dalla luce.

La bomboletta contiene un liquido pressurizzato.

Non esporre a temperature superiori ai 50°C.

Non perforare la bomboletta.

Non forare, rompere o bruciare la bomboletta, anche quando vuota.

Non refrigerare o congelare.

Come per la maggior parte dei medicinali per inalazione in contenitori pressurizzati, l'effetto terapeutico di questo medicinale può diminuire quando il contenitore è freddo.

### **6.5 Natura e contenuto del contenitore**

L'inalatore è costituito da un contenitore di alluminio con una valvola dosatrice conforme e

un erogatore in polipropilene con indicatore della dose e tappo anti-polvere in polipropilene (PP). L'inalatore è inserito in un sacchetto sigillato con una bustina di gel di silice e confezionato in una scatola di cartone.

Ogni contenitore è riempito con la quantità necessaria per rilasciare 120 erogazioni.

Dimensione delle confezioni:

1; 2; 2 (confezione multipla 2x1); 3; 3 (confezione multipla 3x1); 4; 5; 6; 10; 10 (confezione multipla 10x1) inalatori x 120 erogazioni.

È possibile che non tutte le confezioni siano commercializzate.

## **6.6 Precauzioni particolari per lo smaltimento e la manipolazione**

Nessuna istruzione particolare per lo smaltimento.

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 GmbH, Biochemiestrasse 10, 6250 Kundl, Austria

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

Agenzia Italiana del Farmaco

AIC 045152016 - " 25MICROGRAMMI/125MICROGRAMMI SOSPENSIONE PRESSURIZZATA PER INALAZIONE" 1 FLACONE IN AL DA 120 DOSI

AIC 045152028 - " 25MICROGRAMMI/125MICROGRAMMI SOSPENSIONE PRESSURIZZATA PER INALAZIONE" 2 FLACONI IN AL DA 120 DOSI

AIC 045152030 - " 25MICROGRAMMI/125MICROGRAMMI SOSPENSIONE PRESSURIZZATA PER INALAZIONE" 3 FLACONI IN AL DA 120 DOSI

AIC 045152042 - " 25MICROGRAMMI/125MICROGRAMMI SOSPENSIONE PRESSURIZZATA PER INALAZIONE" 4 FLACONI IN AL DA 120 DOSI

AIC 045152055 - " 25MICROGRAMMI/125MICROGRAMMI SOSPENSIONE PRESSURIZZATA PER INALAZIONE" 5 FLACONI IN AL DA 120 DOSI

AIC 045152067 - " 25MICROGRAMMI/125MICROGRAMMI SOSPENSIONE PRESSURIZZATA PER INALAZIONE" 6 FLACONI IN AL DA 120 DOSI

AIC 045152079 - " 25MICROGRAMMI/125MICROGRAMMI SOSPENSIONE PRESSURIZZATA PER INALAZIONE" 10 FLACONI IN AL DA 120 DOSI

AIC 045152081 - " 25MICROGRAMMI/250MICROGRAMMI SOSPENSIONE PRESSURIZZATA PER INALAZIONE" 1 FLACONE IN AL DA 120 DOSI

AIC 045152093 - " 25MICROGRAMMI/250MICROGRAMMI SOSPENSIONE PRESSURIZZATA PER INALAZIONE" 2 FLACONI IN AL DA 120 DOSI

AIC 045152105 - " 25MICROGRAMMI/250MICROGRAMMI SOSPENSIONE PRESSURIZZATA PER INALAZIONE" 3 FLACONI IN AL DA 120 DOSI

AIC 045152117 - " 25MICROGRAMMI/250MICROGRAMMI SOSPENSIONE PRESSURIZZATA PER INALAZIONE" 4 FLACONI IN AL DA 120 DOSI

AIC 045152129 - " 25MICROGRAMMI/250MICROGRAMMI SOSPENSIONE PRESSURIZZATA PER INALAZIONE" 5 FLACONI IN AL DA 120 DOSI

AIC 045152131 - " 25MICROGRAMMI/250MICROGRAMMI SOSPENSIONE PRESSURIZZATA PER INALAZIONE" 6 FLACONI IN AL DA 120 DOSI

AIC 045152143 - " 25MICROGRAMMI/250MICROGRAMMI SOSPENSIONE PRESSURIZZATA PER INALAZIONE" 10 FLACONI IN AL DA 120 DOSI

AIC 045152156 - "25 MICROGRAMMI/125 MICROGRAMMI SOSPENSIONE PRESSURIZZATA PER INALAZIONE" 2 X 1 FLACONI IN AL DA 120 DOSI

AIC 045152168 - "25 MICROGRAMMI/125 MICROGRAMMI SOSPENSIONE PRESSURIZZATA PER INALAZIONE" 3 X 1 FLACONI IN AL DA 120 DOSI

AIC 045152170 - "25 MICROGRAMMI/125 MICROGRAMMI SOSPENSIONE PRESSURIZZATA PER INALAZIONE" 10 X 1 FLACONI IN AL DA 120 DOSI

AIC 045152182 - "25 MICROGRAMMI/250 MICROGRAMMI SOSPENSIONE PRESSURIZZATA PER INALAZIONE" 2 X 1 FLACONI IN AL DA 120 DOSI

AIC 045152194 - "25 MICROGRAMMI/250 MICROGRAMMI SOSPENSIONE PRESSURIZZATA PER INALAZIONE" 3 X 1 FLACONI IN AL DA 120 DOSI

AIC 045152206 - "25 MICROGRAMMI/250 MICROGRAMMI SOSPENSIONE PRESSURIZZATA PER INALAZIONE" 10 X 1 FLACONI IN AL DA 120 DOSI

## **9. DATA DELLA PRIMA AUTORIZZAZIONE/RINNOVO DELL'AUTORIZZAZIONE**

Data della prima autorizzazione: 22/02/2018

## **10. DATA DI REVISIONE DEL TESTO**

Luglio 2018

Agenzia Italiana del Farmaco