

RIASSUNTO DELLE CARATTERISTICHE DEL PRODOTTO

1 DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE

Serzyl 25 microgrammi/125 microgrammi per dose predosata, sospensione pressurizzata per inalazione.

Serzyl 25 microgrammi/250 microgrammi per dose predosata, sospensione pressurizzata per inalazione.

2 COMPOSIZIONE QUALITATIVA E QUANTITATIVA

Ogni dose predosata (erogata dalla valvola dosatrice) contiene:

25 microgrammi di salmeterolo (come salmeterolo xinafoato) e 125 microgrammi di fluticasone propionato.

Questo equivale a una dose erogata (la dose che fuoriesce dal boccaglio) di 21 microgrammi di salmeterolo e 110 microgrammi di fluticasone propionato.

25 microgrammi di salmeterolo (come salmeterolo xinafoato) e 250 microgrammi di fluticasone propionato. Questo equivale a una dose erogata (la dose che fuoriesce dal boccaglio) di 21 microgrammi di salmeterolo e 220 microgrammi di fluticasone propionato.

Eccipienti ad effetto noto:

Questo medicinale contiene 0,73 microgrammi di alcol per inalazione.

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

3 FORMA FARMACEUTICA

Sospensione pressurizzata per inalazione.

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

Il contenitore è inserito in un inalatore di plastica bianca fornito di un boccaglio nebulizzatore e di un cappuccio protettivo antipolvere di colore lilla.

Il contenitore è inserito in un inalatore di plastica bianca fornito di un boccaglio nebulizzatore e di un cappuccio protettivo antipolvere di colore bordeaux.

4 INFORMAZIONI CLINICHE

1 Indicazioni terapeutiche

Serzyl è indicato per il trattamento regolare dell'asma quando è opportuno l'uso di un medicinale di associazione (β_2 -agonista a lunga durata d'azione e glucocorticosteroide inalatorio):

pazienti non adeguatamente controllati con glucocorticosteroidi inalatori e con β_2 -agonisti inalatori a breve durata d'azione usati "al bisogno" oppure pazienti già adeguatamente controllati con un glucocorticosteroide inalatorio e un β_2 -agonista a lunga durata d'azione.

2 Posologia e modo di somministrazione

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

Serzyl non è indicato nei bambini di età pari o inferiore ai 12 anni e negli adolescenti di età compresa tra 13 e 17 anni.

Posologia

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

I pazienti devono essere visitati regolarmente dal medico in modo che il dosaggio di salmeterolo/fluticasone propionato sia sempre ottimale e venga modificato esclusivamente su consiglio del medico. **La dose deve essere titolata fino alla dose più bassa che consente di mantenere un efficace controllo dei sintomi. Si noti che Serzyl è disponibile solo in due dosaggi e non è disponibile a dosaggi inferiori contenenti 25 microgrammi di salmeterolo e 50 microgrammi di fluticasone propionato, un dosaggio che è disponibile per altri prodotti di associazione a dosi fisse simili contenenti questi due principi attivi e correntemente disponibili sul mercato.** Pertanto, quando è opportuno titolare la dose del glucocorticosteroide inalatorio ad un dosaggio inferiore a 125 microgrammi, occorre passare ad una combinazione a dose fissa di salmeterolo e fluticasone propionato alternativa contenente una dose inferiore del glucocorticosteroide inalatorio.

Quando il controllo a lungo termine dei sintomi viene mantenuto con il dosaggio più basso di questa combinazione a dose fissa alternativa somministrata due volte al giorno, allora il passo successivo può comportare, a titolo di prova, la somministrazione del solo glucocorticosteroide per via inalatoria. In alternativa, i pazienti che richiedano una terapia con un β_2 agonista a lunga durata d'azione piuttosto che un trattamento con un glucocorticosteroide inalatorio da solo, possono passare al trattamento con il dosaggio inferiore della combinazione a dosi fisse alternativa, 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.

Serzyl non deve essere usato per il trattamento di pazienti con asma di grado lieve. Serzyl può essere considerato per l'uso in pazienti con asma moderata persistente ma solo quando il controllo dei sintomi non può essere mantenuto con un prodotto a minor dosaggio contenente una dose minore di glucocorticosteroide.

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

Dosi raccomandate:

Adulti di età pari o superiore a 18 anni.

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

oppure

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

In adulti o adolescenti con asma persistente moderata (definiti come pazienti con sintomi giornalieri, uso giornaliero del farmaco al bisogno e limitazione del flusso respiratorio da moderata a grave) per i quali è essenziale un rapido raggiungimento del controllo dell'asma, può essere presa in considerazione una terapia iniziale di mantenimento con salmeterolo/fluticasone propionato 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. **Si noti che Serzyl non è disponibile al minor dosaggio di questa associazione correntemente disponibile sul mercato e pertanto un'associazione alternativa a dosi fisse di salmeterolo e fluticasone propionato contenente una dose minore di glucocorticosteroide inalatorio deve essere prescritta per la terapia iniziale di mantenimento in adulti con asma moderata persistente.**

La dose di glucocorticosteroide inalatorio potrebbe dover essere aumentata per raggiungere il controllo dei sintomi dell'asma, ma una volta raggiunto il controllo dell'asma, il trattamento deve essere rivalutato e la dose del glucocorticosteroide inalatorio deve essere diminuita alla dose più bassa che consenta l'effettivo controllo dei sintomi. Dal prodotto di associazione con la dose più bassa, può essere considerata la possibilità di passare alla somministrazione di una terapia con il solo glucocorticosteroide per via inalatoria. È importante controllare regolarmente i pazienti dopo il passaggio ad un trattamento a dosi inferiori.

In confronto al solo fluticasone propionato inalatorio utilizzato come terapia di mantenimento iniziale, non è stato evidenziato un beneficio evidente in caso di assenza di uno o due criteri di gravità. In generale, i glucocorticosteroidi inalatori restano il trattamento di prima linea per la maggior parte dei pazienti.

Serzyl non è raccomandato per il trattamento iniziale dell'asma lieve. Nei pazienti con asma grave si raccomanda di stabilire la dose idonea del glucocorticosteroide inalatorio prima di usare qualsiasi combinazione a dose fissa.

Popolazione pediatrica

La sicurezza e l'efficacia di Serzyl non sono state stabilite nei bambini di età pari o inferiore a 12 anni e negli adolescenti di 13-17 anni di età. Serzyl non è raccomandato per l'uso in bambini e adolescenti al di sotto di 18 anni di età (vedere paragrafo 5.1).

L'uso di un distanziatore AeroChamber Plus[®] con Serzyl è raccomandato nei pazienti che hanno o potrebbero avere difficoltà nel coordinare l'erogazione con l'inspirazione. **Solo il dispositivo distanziatore AeroChamber Plus[®] deve essere usato con Serzyl.** Gli altri dispositivi distanziatori non devono essere usati con Serzyl e i pazienti non devono passare da un distanziatore a un altro.

I pazienti devono ricevere un'adeguata istruzione per l'uso appropriato e la manutenzione del proprio inalatore e del distanziatore; inoltre la loro tecnica di inalazione deve essere controllata per assicurare una distribuzione ottimale del farmaco inalato ai polmoni. **I pazienti devono utilizzare il distanziatore raccomandato in quanto passare dall'uso di un 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 i pazienti che in precedenza hanno usato un prodotto alternativo e un distanziatore diversi vengono trasferiti a Serzyl con o senza il distanziatore AeroChamber Plus®.

Categorie particolari di pazienti

Non è necessario modificare la dose nei pazienti anziani o in quelli con danno renale.

Non sono disponibili dati sull'uso di salmeterolo/fluticasone propionato in pazienti con compromissione epatica.

Modo di somministrazione

Per uso inalatorio.

Istruzioni per l'uso

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

Durante l'inalazione il paziente deve preferibilmente stare in posizione eretta o seduto.

L'inalatore è stato progettato per un impiego in posizione verticale.

Verifica del funzionamento dell'inalatore:

Prima di utilizzare per la prima volta l'inalatore il paziente deve verificare che funzioni. Il paziente deve togliere il cappuccio protettivo del boccaglio stringendolo leggermente ai lati e tenere l'inalatore tra le dita e il pollice con il pollice alla base, sotto il boccaglio. Per essere sicuro che l'inalatore funziona, il paziente deve agitarlo bene, puntare il boccaglio lontano da sé e premere il contenitore con forza per effettuare uno spruzzo in aria. Queste azioni devono essere ripetute almeno tre volte, agitando l'inalatore prima di ogni spruzzo, fino a quando il contatore indica il numero 120.

Qualora l'inalatore non sia stato utilizzato per una settimana o più, o l'inalatore sia molto freddo (sotto 0°C), il cappuccio protettivo del boccaglio deve essere tolto, il paziente deve agitare bene l'inalatore e deve effettuare due spruzzi in aria.

Ogni volta che l'inalatore viene attivato il contatore di dosi diminuirà di una unità.

Uso dell'inalatore:

- 1 Il paziente deve rimuovere il cappuccio 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 fra il pollice e l'indice, con il pollice appoggiato sulla base dell'inalatore, sotto il boccaglio.
- 5 Il paziente deve espirare per quanto possibile e in seguito porre il boccaglio in bocca in mezzo ai denti e chiudervi le labbra intorno. Il paziente deve essere istruito in modo da non mordere il boccaglio.
- 6 Immediatamente dopo aver iniziato ad inspirare attraverso la bocca, il paziente deve premere con fermezza la parte superiore dell'inalatore per rilasciare il medicinale continuando ad inspirare costantemente e profondamente.
- 7 Trattenendo il respiro, il paziente deve togliere l'inalatore dalla bocca e sollevare il dito dalla parte superiore dell'inalatore. Il paziente deve continuare a trattenere il respiro il più a lungo possibile.
- 8 Per assumere una seconda inalazione, il paziente deve tenere l'inalatore in posizione verticale e deve attendere circa mezzo minuto prima di ripetere le operazioni da 3 a 7.
- 9 Il paziente deve rimettere immediatamente il coperchio del boccaglio nella posizione corretta premendo con fermezza e facendolo scattare. Questo non richiede una pressione eccessiva, il coperchio deve posizionarsi con uno scatto nella sua sede.

IMPORTANTE

Il paziente non deve effettuare in maniera affrettata le fasi 5, 6 e 7. 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 si osserva una "nebbiolina" che proviene dalla parte superiore dell'inalatore o dai lati della bocca si 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 20. Il contatore si fermerà sullo 0 quando tutte le dosi raccomandate siano state impiegate. Sostituire l'inalatore quando il contatore di dosi presenta il numero 0.

I pazienti non devono mai tentare di alterare il numero delle dosi riportate nel contatore o di staccare il contatore dal contenitore. Il contatore non può essere regolato ed è fissato al contenitore.

Pulizia (dettagliata anche nel foglio illustrativo):

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

Rimuovere il cappuccio protettivo del boccaglio.

Non rimuovere il contenitore dall'inalatore in materiale plastico.

Asciugare l'interno e l'esterno del boccaglio e dell'inalatore plastico con un panno o con un tessuto asciutto.

- 1 Rimettere il coperchio protettivo sul boccaglio nella posizione corretta. Questo non richiede una pressione eccessiva, il coperchio si deve posizionare con uno scatto nella

sua sede.

NON LAVARE O IMMERGERE QUALSIASI PARTE DELL'INALATORE NELL'ACQUA

3 Controindicazioni

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

4 Avvertenze speciali e precauzioni d'impiego

Salmeterolo/fluticasone propionato non deve essere usato per il trattamento dei sintomi acuti dell'asma, per i quali è necessario un broncodilatatore a rapida e breve durata d'azione. I pazienti devono essere istruiti a tenere sempre a portata di mano l'inalatore da usare in caso di crisi asmatica acuta.

I pazienti non devono iniziare l'uso di salmeterolo/fluticasone propionato durante una riacutizzazione o in caso di peggioramento significativo o deterioramento acuto dell'asma.

Durante il trattamento con salmeterolo/fluticasone propionato possono manifestarsi eventi avversi gravi correlati all'asma e riacutizzazioni. I pazienti vanno istruiti a proseguire il trattamento, ma a rivolgersi al medico se i sintomi dell'asma rimangono incontrollati o peggiorano dopo l'inizio del trattamento con Serzyl.

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

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

Una volta che i sintomi dell'asma siano controllati, si può prendere in considerazione l'opportunità di ridurre gradualmente la dose di salmeterolo/fluticasone propionato. 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 dell'associazione di salmeterolo e fluticasone propionato (che può significare un cambiamento ad una associazione alternativa a dose fissa di salmeterolo e fluticasone propionato contenete una dose minore di glucocorticosteroide inalatorio) (vedere paragrafo 4.2).

A causa del rischio di riacutizzazione, il trattamento con salmeterolo/fluticasone propionato non deve essere interrotto improvvisamente. La terapia va ridotta gradualmente sotto supervisione medica.

Come tutti i medicinali inalatori contenenti glucocorticosteroidi, salmeterolo/fluticasone propionato deve essere usato con cautela nei pazienti con tubercolosi polmonare attiva o quiescente e infezioni micotiche, virali o di altro tipo delle vie respiratorie. Se indicato, va avviato tempestivamente un trattamento idoneo.

Raramente, salmeterolo/fluticasone propionato a dosi terapeutiche elevate può indurre aritmie cardiache come tachicardia sopraventricolare, extrasistoli e fibrillazione atriale e una lieve riduzione transitoria del potassio sierico. Salmeterolo/fluticasone propionato deve essere usato con prudenza nei pazienti con patologie cardiovascolari gravi o anomalie del ritmo cardiaco e nei pazienti con diabete mellito, tireotossicosi, ipokaliemia non corretta o nei pazienti predisposti a bassi livelli sierici di potassio.

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

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

Sono stati segnalati gli effetti farmacologici indesiderati del trattamento con β 2-agonisti, quali tremore, palpitazioni e cefalea, che però sono tendenzialmente transitori e si riducono nel corso di una terapia regolare.

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

Disturbi visivi possono essere riportati con l'uso sistemico e topico di corticosteroidi. Se un paziente si presenta con sintomi quali visione offuscata o altri disturbi visivi, il paziente deve essere inviato da un oculista per la valutazione delle possibili cause che possono includere cataratta, glaucoma o malattie rare quali una corioretinopatia sierosa centrale (CRSC) che sono stati riportati dopo l'uso sistemico e topico di corticosteroidi.

Il trattamento prolungato dei pazienti con dosi elevate di glucocorticosteroidi inalatori può determinare soppressione surrenalica e crisi surrenalica acuta. Casi molto rari di soppressione surrenalica e crisi surrenalica acuta sono stati descritti anche con dosi di fluticasone propionato comprese tra 500 e meno di 1.000 microgrammi. Le situazioni potenzialmente in grado di scatenare una crisi surrenalica acuta comprendono traumi, interventi chirurgici, infezioni o qualsiasi rapida riduzione della dose. I sintomi sono in genere vaghi e possono comprendere anoressia, dolore addominale, perdita di peso, stanchezza, cefalea, nausea, vomito, ipotensione, ridotto livello di

coscienza, ipoglicemia e convulsioni. Una copertura aggiuntiva con glucocorticosteroidi sistemici va presa in considerazione nei periodi di stress o in caso di interventi chirurgici elettivi.

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 hanno dimostrato che l'esposizione sistemica al salmeterolo ed al fluticasone propionato può aumentare fino a due volte quando l'apparecchio distanziatore Aerochamber Plus® venga impiegato con una associazione fissa di salmeterolo e fluticasone propionato, rispetto a quando venga impiegato l'apparecchio distanziatore Volumatic®.

I benefici della terapia con fluticasone propionato inalatorio dovrebbero ridurre al minimo il fabbisogno di steroidi orali, ma i pazienti provenienti da un trattamento con steroidi orali possono ancora essere a rischio di compromissione della riserva surrenalica per un tempo considerevole. Pertanto, questi pazienti vanno trattati con particolare attenzione e la funzione adrenocorticale va controllata regolarmente. Anche i pazienti che in passato hanno richiesto una terapia glucocorticosteroide di emergenza a dosi elevate possono essere a rischio. Questa possibilità di compromissione residua va sempre considerata in situazioni di emergenza ed elettive che verosimilmente generano stress, e deve essere valutato un trattamento adeguato con glucocorticosteroidi. Prima di procedure elettive, l'entità della compromissione surrenale può richiedere una valutazione specialistica.

Ritonavir può aumentare in misura considerevole la concentrazione plasmatica di fluticasone propionato. Pertanto, l'uso concomitante deve essere evitato, a meno che il potenziale beneficio per il paziente non superi il rischio di effetti indesiderati del glucocorticosteroide sistemico. Esiste anche un rischio aumentato di effetti indesiderati sistemici in caso di associazione di fluticasone propionato con altri inibitori potenti del CYP3A (vedere paragrafo 4.5).

Nell'ambito di uno studio della durata di 3 anni, condotto in pazienti con Broncopneumopatia Cronica Ostruttiva (BPCO) che ricevevano salmeterolo e fluticasone propionato in una combinazione a dose fissa somministrata tramite Diskus®/Accuhaler® in confronto a placebo (vedere paragrafo 4.8), si è osservato un aumento delle segnalazioni di infezioni del tratto respiratorio inferiore (particolarmente polmonite e bronchite). In uno studio della durata di 3 anni condotto in pazienti con BPCO, i pazienti più anziani, quelli con un indice di massa corporea più basso (<25kg/m²) ed i pazienti affetti da una forma molto grave della malattia (FEV1<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 avuto la polmonite il trattamento con Serzyl deve essere valutato nuovamente. La sicurezza e l'efficacia di Serzyl non sono state stabilite in pazienti con BPCO e pertanto Serzyl non è indicato per l'uso nel trattamento di pazienti con BPCO.

L'uso concomitante di ketoconazolo sistemico aumenta in misura significativa l'esposizione sistemica a salmeterolo. Ciò può determinare un aumento dell'incidenza di effetti sistemici (ad es.

prolungamento dell'intervallo QTc e palpitazioni). Il trattamento concomitante con ketoconazolo o altri inibitori potenti del CYP3A4 deve essere quindi evitato, a meno che i benefici non superino il rischio potenzialmente aumentato di effetti indesiderati sistemici del trattamento con salmeterolo (vedere paragrafo 4.5).

Popolazione pediatrica

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

Si raccomanda di controllare regolarmente l'altezza nei bambini che ricevono un trattamento prolungato con glucocorticosteroidi inalatori. **La dose del glucocorticosteroide inalatorio va sempre ridotta fino alla dose più bassa che consente di mantenere un controllo efficace dell'asma. Si noti che Serzyl è disponibile solo in due dosaggi e non è disponibile a dosaggi inferiori contenenti 25 microgrammi di salmeterolo e 50 microgrammi di fluticasone propionato, il dosaggio che dovrebbe essere prescritto per l'uso nei bambini. Inoltre, la sicurezza e l'efficacia di Serzyl non sono state stabilite nei bambini di età pari o inferiore a 12 anni e negli adolescenti di 13-17 anni di età. Non ci sono dati disponibili. Serzyl al momento non è raccomandato per l'uso in bambini e adolescenti al di sotto di 18 anni di età (vedere paragrafo 4.2).**

Serzyl contiene etanolo

Questo medicinale contiene 0,73 mg di alcol per inalazione che è equivalente a 12 mg/ml; la piccola quantità in questo medicinale non produrrà effetti rilevanti.

5 Interazioni con altri medicinali ed altre forme d'interazione

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

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

Fluticasone propionato

Normalmente, le concentrazioni plasmatiche di fluticasone propionato dopo la somministrazione per via inalatoria sono basse, a causa dell'esteso metabolismo di primo passaggio e dell'elevata clearance sistemica mediata dal citocromo P450 3A4 a livello intestinale ed epatico. Sono quindi improbabili interazioni farmacologiche clinicamente significative mediate da fluticasone propionato.

In uno studio d'interazione condotto in soggetti sani trattati con fluticasone propionato intranasale, ritonavir (un inibitore molto potente del citocromo P450 3A4) 100 mg due volte al giorno ha

aumentato di diverse centinaia di volte le concentrazioni plasmatiche di fluticasone propionato, con conseguente riduzione marcata delle concentrazioni sieriche di cortisolo. Per fluticasone propionato somministrato per via inalatoria non sono disponibili informazioni su questa interazione, ma è atteso un aumento marcato dei livelli plasmatici di fluticasone propionato. Sono stati segnalati casi di sindrome di Cushing e soppressione surrenalica. L'associazione deve essere evitata, a meno che il beneficio non superi il rischio aumentato di effetti indesiderati sistemici del glucocorticoide.

In un piccolo studio condotto in volontari sani, ketoconazolo, un inibitore leggermente meno potente del CYP3A, ha aumentato del 150% l'esposizione a fluticasone propionato dopo una singola inalazione. Ciò ha determinato una riduzione più marcata del cortisolo plasmatico rispetto al solo fluticasone propionato. Si ritiene anche che il trattamento concomitante con altri potenti inibitori di CYP3A, come itraconazolo, prodotti contenenti cobicistat, e con moderati inibitori del CYP3A4, come eritromicina, aumenti l'esposizione sistemica di fluticasone propionato e il rischio di effetti indesiderati sistemici. La combinazione deve essere evitata a meno che il beneficio non superi il potenziale aumento del rischio di effetti indesiderati sistemici dovuti ai corticosteroidi, in tal caso i pazienti devono essere monitorati per gli effetti indesiderati sistemici dovuti ai corticosteroidi.

Salmeterolo

Inibitori potenti del CYP3A4

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

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

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

Inibitori moderati del CYP 3A4

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

6 Fertilità, gravidanza e allattamento

Gravidanza

Un elevato numero di dati in donne in gravidanza (più di 1.000 esiti di gravidanze) indica che salmeterolo e fluticasone propionato non causano malformazioni o tossicità fetale/neonatale. Gli studi sugli animali hanno mostrato una tossicità riproduttiva dopo somministrazione di agonisti dei β 2-adrenorecettori e glucocorticosteroidi (vedere paragrafo 5.3).

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

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

Allattamento

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

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

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

Fertilità

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

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

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

4.8 Effetti indesiderati

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

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

Classificazione per sistemi e organi	Evento avverso	Frequenza
Infezioni ed infestazioni	Candidiasi della bocca e della gola Polmonite Bronchite Candidiasi esofagea	Comune Comune ^{1,3} Comune ^{1,3} Raro

Disturbi del sistema immunitario	<p>Reazioni di ipersensibilità con le seguenti manifestazioni:</p> <p>Reazioni di ipersensibilità cutanee Angioedema (soprattutto edema facciale e orofaringeo) Sintomi respiratori (dispnea) Sintomi respiratori (broncospasmo) Reazioni anafilattiche comprendenti shock anafilattico</p>	<p>Non comune Raro</p> <p>Non comune Raro Raro</p>
Patologie endocrine	Sindrome di Cushing, manifestazioni cushingoidi, soppressione surrenale, ritardo di crescita nei bambini e negli adolescenti, ridotta densità minerale ossea	Raro ⁴
Disturbi del metabolismo e della nutrizione	Ipokaliemia Iperglicemia	Comune ³ Non comune ⁴
Disturbi psichiatrici	<p>Ansia Disturbi del sonno Alterazioni comportamentali comprendenti iperattività psicomotoria e irritabilità (prevalentemente nei bambini) Depressione, aggressione (prevalentemente nei bambini)</p>	<p>Non comune Non comune Raro</p> <p>Non nota</p>
Patologie del sistema nervoso	Cefalea Tremore	Molto comune ¹ Non comune
Patologie dell'occhio	Cataratta Glaucoma Visione offuscata (vedere sezione 4.4)	Non comune Raro ⁴ Non nota
Patologie cardiache	<p>Palpitazioni Tachicardia Aritmie cardiache (comprendenti tachicardia sopraventricolare ed extrasistoli). Fibrillazione atriale Angina pectoris</p>	<p>Non comune Non comune Raro</p> <p>Non comune Non comune</p>

Patologie respiratorie, toraciche e mediastiniche	Nasofaringite Irritazione della gola Raucedine/disfonia Sinusite Broncospasmo paradossoso	Molto comune ^{2,3} Comune Comune Comune ^{1,3} Raro ⁴
Patologie della cute e del tessuto sottocutaneo	Contusioni	Comune ^{1,3}
Patologie del sistema muscoloscheletrico e del tessuto connettivo	Crampi muscolari Fratture traumatiche Artralgia Mialgia	Comune Comune ^{1,3} Comune Comune

1. Segnalato comunemente con placebo
2 Segnalato molto comunemente con placebo
3 Segnalato in 3 anni in uno studio sulla BPCO
4 Vedere paragrafo 4.4

Descrizione di reazioni avverse selezionate

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

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

A causa della presenza di fluticasone propionato, in alcuni pazienti possono manifestarsi raucedine e candidiasi (mughetto) della bocca e della gola. Sia la raucedine che l'incidenza della candidiasi della bocca e della gola possono essere ridotte sciacquando la bocca con acqua e/o lavandosi i denti dopo l'uso del medicinale. La candidiasi sintomatica della bocca e della gola può essere trattata con una terapia antimicotica locale proseguendo il trattamento con Serzyl.

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 <https://www.aifa.gov.it/content/segnalazioni-reazioni-avverse>.

4.9 Sovradosaggio

Non sono disponibili dati da studi clinici sul sovradosaggio con salmeterolo/fluticasone propionato, ma di seguito sono riportati i dati relativi al sovradosaggio dei due principi attivi:

Salmeterolo

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

Fluticasone propionato

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

Sovradosaggio cronico di fluticasone propionato per via inalatoria: la riserva surrenalica va monitorata e può essere necessario il trattamento con un glucocorticosteroide sistemico. Dopo la stabilizzazione, il trattamento deve proseguire con un glucocorticosteroide inalatorio alla dose raccomandata. Vedere paragrafo 4.4.

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

5 PROPRIETÀ FARMACOLOGICHE

1 Proprietà farmacodinamiche

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

Codice ATC: R03AK06.

Meccanismo d'azione ed effetti farmacodinamici

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

Salmeterolo:

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

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

Fluticasone propionato:

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

Efficacia e sicurezza clinica

Salmeterolo/fluticasone propionato – studi clinici sull'asma

Uno studio di dodici mesi (*Gaining Optimal Asthma Control, GOAL*), condotto in 3.416 pazienti adulti e adolescenti con asma persistente, ha confrontato la sicurezza e l'efficacia di salmeterolo/fluticasone propionato con il solo glucocorticoide inalatorio (fluticasone propionato) per stabilire se venivano raggiunti gli obiettivi della gestione dell'asma. Il trattamento è stato aumentato gradualmente ogni 12 settimane fino al raggiungimento del ****controllo totale** o della dose più elevata del medicinale in studio. Lo studio GOAL ha evidenziato che un numero maggiore di pazienti trattati con salmeterolo/fluticasone propionato ha raggiunto il controllo dell'asma rispetto ai pazienti trattati con solo corticosteroide inalatorio (*inhaled corticosteroid, ICS*) e che tale controllo è stato ottenuto con una dose più bassa di glucocorticoide.

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

I risultati complessivi dello studio hanno evidenziato:

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

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

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

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

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

Asma

Studio Salmeterol Multi-center Asthma Research Trial (SMART)

Il Salmeterol multi-center asma Research Trial (SMART) era uno studio della durata di 28 settimane, condotto negli Stati Uniti, che ha valutato la sicurezza del salmeterolo rispetto a placebo in aggiunta alla solita terapia in soggetti adulti e adolescenti. Sebbene non siano emerse differenze significative nell'endpoint primario combinato, numero di morti per cause respiratorie e condizioni di natura respiratoria pericolose per la vita, lo studio ha mostrato un aumento significativo di decessi per asma nei pazienti che avevano assunto salmeterolo (13 morti su 13.176 pazienti nel gruppo in trattamento con salmeterolo rispetto a 3 morti su 13.179 pazienti nel gruppo con placebo). Lo studio non era disegnato per valutare l'impatto dell'uso concomitante del corticosteroide per via inalatoria, e solo il 47% dei soggetti ha riferito l'utilizzo al basale di corticosteroidi per via inalatoria (ICS).

Sicurezza ed efficacia di salmeterolo-FP versus FP nell'asma

Sono stati condotti due studi multicentrici della durata di 26 settimane per confrontare la sicurezza e l'efficacia di salmeterolo-FP rispetto al solo FP, uno in soggetti adulti e adolescenti (studio AUSTRI) e l'altro in soggetti pediatrici di 4-11 anni (studio VESTRI). Per entrambi gli studi, i soggetti arruolati avevano asma persistente da moderato a severo con anamnesi di ospedalizzazione correlata all'asma o riacutizzazione dell'asma nell'anno precedente. L'obiettivo principale di ogni studio era di determinare se l'aggiunta di LABA alla terapia ICS (salmeterolo-FP) era non inferiore a ICS (FP) da sola in termini di rischio di eventi gravi asmatici (ospedalizzazione asmatica, intubazione endotracheale e morte). Un obiettivo secondario di efficacia di questi studi era di valutare se ICS / LABA (salmeterolo-FP) fosse superiore alla terapia ICS da sola (FP) in termini di grave riacutizzazione dell'asma (definita come deterioramento dell'asma che richiede l'uso di corticosteroidi sistemici per almeno 3 giorni o un ricovero in ospedale o visita al pronto soccorso a causa di asma che ha richiesto corticosteroidi sistemici).

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

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

	AUSTRI		VESTRI	
	Salmeterolo-FP (n = 5.834)	FP (n = 5.845)	Salmeterolo-FP (n = 3.107)	FP (n = 3.101)
Endpoint	34 (0,6%)	33 (0,6%)	27 (0,9%)	21 (0,7%)

composito (ospedalizzazioni correlate all'asma, intubazione endotracheale o decesso)				
Salmeterolo-FP/FP Rapporto di rischio (95% IC)	1,029 (0,638-1,662) ^a		1,285 (0,726-2,272) ^b	
Morte	0	0	0	0
Ospedalizzazioni correlate all'asma	34	33	27	21
Intubazione endotracheale	0	2	0	0

^a Se la stima superiore del 95% risultante per il rischio relativo era inferiore a 2,0, è stata stabilita la non inferiorità.

^b Se la stima risultante del 95% superiore per il rischio relativo era inferiore a 2.675, è stata stabilita la non inferiorità.

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

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

Popolazione pediatrica

Nello studio SAM101667 condotto su 158 bambini di età compresa tra 6 e 16 anni con asma sintomatico, la combinazione di fluticasone propionato/salmeterolo è stata efficace tanto quanto una dose doppia di fluticasone propionato in termini di controllo dei sintomi e funzione polmonare. Il disegno dello studio non prevedeva la valutazione degli effetti sulle riacutizzazioni.

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

È stato condotto uno studio multicentrico di 8 settimane, in doppio cieco, per valutare la sicurezza e l'efficacia dell'inalatore con dose predosata di salmeterolo-FP (25/50 microgrammi, 1 o 2 inalazioni due volte al giorno) rispetto al solo FP (50 microgrammi, 1 o 2 inalazioni due volte al giorno) in pazienti pediatriche giapponesi (da 6 mesi a 4 anni di età) con asma bronchiale infantile. Il novantanove per cento (148/150) e novantacinque per cento (142/150) dei pazienti randomizzati a ricevere salmeterolo-FP o solo FP, rispettivamente, hanno completato il periodo di studio in doppio cieco. La sicurezza del trattamento a lungo termine con inalatore a dose predosata di salmeterolo-FP (25/50 microgrammi, 1 o 2 inalazioni due volte al giorno) è stata valutata in un periodo di estensione di 16 settimane, in aperto. Il novantatré per cento (268/288) hanno completato il periodo di proroga. Lo studio non è riuscito a raggiungere l'endpoint primario di efficacia della variazione media rispetto al basale del punteggio totale dei sintomi dell'asma (periodo in doppio cieco). Non è stata dimostrata una superiorità statisticamente significativa a favore del salmeterolo-FP rispetto a FP (95% CI [-2,47; 0,54], $p = 0,206$). Non sono state osservate differenze clinicamente significative nel profilo di sicurezza tra salmeterolo-FP rispetto al solo FP (periodo di 8 settimane in doppio cieco); inoltre, non sono stati identificati nuovi segnali di sicurezza con la somministrazione di salmeterolo-FP nel periodo di estensione di 16 settimane in aperto. Tuttavia, i dati riguardo efficacia e sicurezza di salmeterolo-FP sono insufficienti a stabilire il rapporto benefico/rischio di salmeterolo-FP in bambini al di sotto di 4 anni d'età.

Medicinali contenenti fluticasone propionato nell'asma durante la gravidanza

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

All'interno della coorte di asma di 5.362 gravidanze durante il primo trimestre ad ICS, sono stati identificati 131 MCM diagnosticati; 1.612 (30%) sono stati esposti a FP o salmeterolo-FP di cui sono state identificate 42 MCM diagnosticate. L'Odds Ratio aggiustato per MCM diagnosticati entro 1 anno è stato di 1,1 (IC 95%: 0,5 - 2,3) per le donne FP esposte vs non FP esposte con asma moderata e 1,2 (IC 95%: 0,7 - 2,0) per donne con asma da significativo a grave. Nessuna differenza nel rischio di MCM è stata identificata in seguito all'esposizione durante il primo trimestre al solo FP rispetto al salmeterolo-FP. I rischi assoluti di MCM nei diversi stadi di gravità dell'asma variavano da 2,0 a 2,9 ogni 100 gravidanze esposte a FP, paragonabili ai risultati di uno studio di 15.840 gravidanze non esposte alle terapie per l'asma nel database di ricerca di medicina generale (2,8 eventi MCM per 100 gravidanze).

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

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

inalatoria (circa 200 picogrammi/ml, o meno).

Fluticasone propionato

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

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

La distribuzione di fluticasone propionato è caratterizzata da un'elevata clearance plasmatica (1.150 mL/min), un ampio volume di distribuzione allo stato stazionario (circa 300 L) ed un'emivita terminale di circa 8 ore. Il legame con le proteine plasmatiche è del 91%.

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

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

Popolazione pediatrica

L'effetto del trattamento per 21 giorni con salmeterolo/fluticasone propionato per inalazione 25/50 microgrammi (2 inalazioni 2 volte al giorno con o senza apparecchio distanziatore) o con salmeterolo/fluticasone propionato Diskus[®] 50/100microgrammi (1 inalazione due volte al giorno) è stato valutato in 31 bambini di età compresa fra 4 e 11 anni con asma lieve. L'esposizione sistemica di fluticasone propionato è stata simile per salmeterolo/fluticasone propionato per inalazione con apparecchio distanziatore (107 pg hr/ml [95% CI: 45.7, 252.2]) e salmeterolo/fluticasone propionato Diskus[®] (138 pg hr/mL [95% CI: 69.3, 273.2]), ma inferiore per salmeterolo/fluticasone propionato per inalazione (24 pg hr/mL [95% CI: 9.6, 60.2]). L'esposizione sistemica di salmeterolo è stata simile per salmeterolo/fluticasone propionato per inalazione, salmeterolo/fluticasone propionato per inalazione con apparecchio distanziatore e salmeterolo/fluticasone propionato Diskus[®] (126 pg hr/mL [95% CI: 70, 225]), 103 pg hr/ml [95% CI: 54, 200], e 110 pg hr/ml [95% CI: 55, 219], rispettivamente).

5.3 Dati preclinici di sicurezza

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

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

Il propellente non clorofluorocarburo, norfurano, 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 (HFA 134a)
etanolo anidro.

6.2 Incompatibilità

Non pertinente.

6.3 Periodo di validità

Serzyl 25 microgrammi/125 microgrammi per dose predosata, sospensione pressurizzata per inalazione:
32 mesi

Serzyl 25 microgrammi/250 microgrammi per dose predosata, sospensione pressurizzata per inalazione:
24 mesi

6.4 Precauzioni particolari per la conservazione

Non conservare a temperatura superiore a 25°C.

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

Come per la maggior parte dei farmaci contenuti in contenitori sotto pressione, l'effetto terapeutico di questo medicinale può diminuire quando il contenitore è freddo.

6.5 Natura e contenuto del contenitore

La sospensione è contenuta in contenitore sotto pressione da 16 ml in lega di alluminio, rivestito all'interno con etilene fluorinato/propilene copolimero (FEP), sigillato con una valvola dosatrice. Il contenitore è posto in un inalatore in materiale plastico di colore bianco, fornito di un

boccaglio nebulizzatore e di un cappuccio protettivo antipolvere di colore lilla o bordeaux. Il contenitore è connesso ad un contatore di dosi che mostra il numero delle dosi del medicinale rimanenti. Il numero è visibile in una finestra posta nel retro dell'inalatore in materiale plastico. Un contenitore sotto pressione eroga 120 dosi.

6.6 Precauzioni particolari per lo smaltimento e la manipolazione

Il medicinale non utilizzato e i rifiuti derivati da tale medicinale devono essere smaltiti in conformità alla normativa locale vigente.

7. TITOLARE DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

Mylan S.p.A
Via Vittor Pisani, 20
20124 Milano

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

045124017 - "25 MICROGRAMMI/125 MICROGRAMMI PER DOSE PREDOSATA, SOSPENSIONE PRESSURIZZATA PER INALAZIONE" 120 DOSI

045124029 - "25 MICROGRAMMI/250 MICROGRAMMI PER DOSE PREDOSATA, SOSPENSIONE PRESSURIZZATA PER INALAZIONE" 120 DOSI

9. DATA DELLA PRIMA AUTORIZZAZIONE/RINNOVO DELL'AUTORIZZAZIONE

Data della prima autorizzazione: 15 Luglio 2017

10 DATA DI REVISIONE DEL TESTO

Diskus, Accuhaler e Volumatic sono marchi registrati del Gruppo Glaxo Smith Kline. Aero Chamber Plus è un marchio registrato di Trudell Medical International.