

RIASSUNTO DELLE CARATTERISTICHE DEL PRODOTTO

1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE

Duobexon 25 microgrammi / 50 microgrammi /dose sospensione pressurizzata per inalazione
Duobexon 25 microgrammi / 125 microgrammi /dose sospensione pressurizzata per inalazione
Duobexon 25 microgrammi / 250 microgrammi /dose sospensione pressurizzata per inalazione

2. COMPOSIZIONE QUALITATIVA E QUANTITATIVA

Ogni dose (erogata dalla valvola dosatrice) contiene:

25 microgrammi di salmeterolo (come salmeterolo xinafoato) e 50, 125 o 250 microgrammi di fluticasone propionato. Questo è equivalente ad una dose erogata (dall'inalatore) di 23 microgrammi di salmeterolo e 46, 115 o 230 microgrammi di fluticasone propionato.

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

3. FORMA FARMACEUTICA

Sospensione pressurizzata per inalazione.

Il contenitore ha al suo interno una sospensione omogenea.

25 microgrammi/ 50 microgrammi: i contenitori sono inseriti in erogatori in materiale plastico forniti di un boccaglio nebulizzatore e di un cappuccio protettivo antipolvere di colore lilla.

Oppure

25 microgrammi/ 125 microgrammi: i contenitori sono inseriti in erogatori in materiale plastico forniti di un boccaglio nebulizzatore e di un cappuccio protettivo antipolvere di colore porpora.

Oppure

25 microgrammi/ 250 microgrammi: i contenitori sono inseriti in erogatori in materiale plastico forniti di un boccaglio nebulizzatore e di un cappuccio protettivo antipolvere di colore viola.

4. INFORMAZIONI CLINICHE

4.1 Indicazioni terapeutiche

Duobexon è indicato nel trattamento regolare dell'asma quando l'uso di un medicinale di associazione (β 2 agonista a lunga durata d'azione e corticosteroide per via inalatoria) è appropriato:

- In pazienti che non sono adeguatamente controllati con corticosteroidi per via inalatoria e con β 2 agonisti a breve durata d'azione usati "al bisogno".

oppure

- In pazienti che sono già adeguatamente controllati sia con corticosteroidi per via inalatoria che con β 2 agonisti a lunga durata d'azione.

4.2 Posologia e modo di somministrazione

Posologia

I pazienti devono essere informati che Duobexon deve essere usato giornalmente per ottenere il miglior beneficio, anche quando essi sono asintomatici.

I pazienti devono essere sottoposti ad un controllo medico regolare, in modo da garantire che il dosaggio che ricevono di Duobexon rimanga ottimale e venga modificato solo su indicazione del medico. **La dose deve essere regolata alla dose più bassa alla quale viene mantenuto un efficace controllo dei sintomi. Una volta che il controllo dei sintomi viene mantenuto con il dosaggio più basso della combinazione**

somministrato due volte al giorno, il passo successivo potrebbe essere quello di provare la somministrazione del solo corticosteroide per via inalatoria. In alternativa, i pazienti che richiedano una terapia con un β_2 agonista a lunga durata d'azione, possono passare al trattamento con Duobexon somministrato una volta al giorno se, a giudizio del medico, ciò rappresenta una terapia adeguata per mantenere il controllo della malattia. La mono-somministrazione giornaliera, deve essere effettuata la 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 Duobexon contenente la dose di salmeterolo e fluticasone propionato appropriata per la gravità della patologia.

Nota: Duobexon 25 microgrammi / 50 microgrammi non è appropriato per il trattamento dell'asma grave di adulti e bambini.

Se per un paziente si rendesse necessaria la somministrazione di dosaggi al di fuori di quelli raccomandati, dovranno essere prescritte dosi appropriate di β_2 agonista e/o corticosteroide.

Dosi raccomandate:

Adulti ed adolescenti di età pari o superiore ai 12 anni :

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

oppure

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

oppure

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

In adulti o adolescenti con un'asma moderata persistente (definiti come pazienti con sintomi quotidiani, uso giornaliero del farmaco salvavita 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 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 l'opportunità di passare alla somministrazione di una terapia con il solo corticosteroide inalatorio. Un controllo regolare dei pazienti nella fase di riduzione posologica è importante.

Non è stato dimostrato un evidente beneficio rispetto alla sola terapia con fluticasone propionato somministrato per via inalatoria, impiegato come terapia iniziale di mantenimento, quando uno o due dei criteri di gravità non sono soddisfatti. In generale, la terapia con corticosteroidi inalatori resta il trattamento di prima linea per la maggior parte dei pazienti. Duobexon non è indicato per il trattamento iniziale dell'asma lieve.

Duobexon 25 microgrammi / 50 microgrammi non è appropriato negli adulti e nei bambini con asma grave; è raccomandato stabilire l'appropriato dosaggio del corticosteroide per inalazione prima che qualsiasi associazione fissa possa essere usata in pazienti con asma grave.

Popolazione pediatrica

Bambini di età pari o superiore ai 4 anni :

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

Nei bambini la dose massima autorizzata di fluticasone propionato erogata da Duobexon inalatore è di 100 microgrammi due volte al giorno.

La sicurezza e l'efficacia di Duobexon nei bambini di età inferiore ai 4 anni non sono state stabilite (vedere paragrafo 5.1).

I bambini di età <12 anni potrebbero avere difficoltà nel sincronizzare l'attivazione dell'inalatore con l'inspirazione. L'uso del dispositivo distanziatore AeroChamber Plus® con Duobexon è raccomandato in pazienti che hanno o, è probabile che abbiano, difficoltà nel coordinare l'uso dell'erogatore con l'inspirazione.

Solo il distanziatore AeroChamber Plus® deve essere utilizzato con Duobexon. Non devono essere utilizzati altri distanziatori con Duobexon ed i pazienti non devono passare da un distanziatore all'altro.

Uno studio clinico ha dimostrato che i pazienti pediatrici che impiegavano un distanziatore raggiungevano un'esposizione simile agli adulti che non usavano distanziatori e ai pazienti pediatrici che usavano Salmeterolo/Fluticasone polvere per inalazione (Diskus), ciò conferma che i distanziatori compensano la scarsa tecnica inalatoria (vedere paragrafo 5.2).

I pazienti devono ricevere un'adeguata istruzione sull'uso corretto e la manutenzione del proprio inalatore e del dispositivo distanziatore inoltre la loro tecnica di inalazione deve essere controllata per assicurare una distribuzione ottimale del farmaco inalato ai polmoni. **I pazienti devono usare il distanziatore raccomandato AeroChamber Plus® poiché il passaggio da un distanziatore all'altro, può causare variazioni nella dose rilasciata ai polmoni (vedere paragrafo 4.4).**

Si deve sempre rivalutare la minima dose efficace quando viene introdotto o cambiato l'apparecchio inalatore in uso.

Speciali gruppi di pazienti

Non è necessario adattare la dose in pazienti anziani oppure nei pazienti con compromissione renale.

Non vi sono dati disponibili sull'uso di Salmeterolo/Fluticasone propionato in pazienti con compromissione epatica.

Modo di somministrazione: uso inalatorio.

Istruzioni per l'uso

I pazienti devono ricevere istruzioni sull'uso corretto del proprio inalatore (vedere il foglio illustrativo).

Durante l'inalazione, è preferibile che il paziente stia seduto o in piedi. L'inalatore è stato progettato per un uso in posizione verticale.

Verifica del funzionamento dell'inalatore:

Prima di utilizzare l'inalatore per la prima volta, i pazienti devono rimuovere il cappuccio protettivo del boccaglio premendolo delicatamente ai lati, tenere l'inalatore tra le dita e il pollice con il pollice alla base, sotto al boccaglio.

Per assicurarsi che l'inalatore funzioni, il paziente lo deve agitare bene, puntare il boccaglio lontano da sé e premere fermamente il contenitore per rilasciare uno spruzzo nell'aria. Questi passaggi devono essere ripetuti una seconda volta, agitando l'inalatore prima di rilasciare un secondo spruzzo nell'aria. Gli spruzzi totali rilasciati nell'aria, prima di utilizzare l'inalatore, devono essere due.

Se l'inalatore non è stato usato per una settimana o più, o se l'inalatore diventa molto freddo (sotto 0°C) il cappuccio protettivo del boccaglio deve essere rimosso, il paziente deve agitare bene l'inalatore e deve rilasciare due spruzzi nell'aria.

Uso dell'inalatore:

1. I pazienti devono rimuovere il cappuccio protettivo del boccaglio premendolo delicatamente ai lati.
2. I pazienti devono controllare se all'interno e all'esterno dell'inalatore incluso il boccaglio siano presenti corpi estranei.

3. I pazienti devono agitare bene l'inalatore per assicurarsi che tutti i corpi estranei siano rimossi e che il contenuto dell'inalatore sia miscelato in modo uniforme.
4. I pazienti devono tenere l'inalatore in posizione verticale tra le dita e il pollice con il pollice alla base, sotto al boccaglio.
5. I pazienti devono espirare per quanto possibile e, poi, posizionare il boccaglio in bocca tra i denti e chiudere le labbra attorno ad esso. I pazienti devono essere avvertiti di non mordere il boccaglio.
6. Subito dopo aver iniziato a inspirare attraverso la bocca, i pazienti devono premere sulla parte superiore dell'inalatore con fermezza verso il basso per rilasciare Duobexon mentre stanno ancora inspirando regolarmente e profondamente.
7. Trattenendo il respiro, i pazienti devono togliere l'inalatore dalla bocca e sollevare il dito dalla parte superiore dell'inalatore. I pazienti devono continuare a trattenere il respiro il più a lungo possibile.
8. Per assumere una seconda inalazione, i pazienti devono tenere l'inalatore in posizione verticale e aspettare circa mezzo minuto prima di ripetere le operazioni numerate da 3 a 7.
9. I pazienti devono immediatamente riposizionare il cappuccio protettivo del boccaglio nell'orientamento corretto premendo con forza fino ad udire lo scatto. Non è necessaria una forza eccessiva, il boccaglio tornerà in posizione con uno scatto.

IMPORTANTE

I pazienti non devono eseguire in maniera affrettata i punti 5, 6 e 7. È importante che i pazienti inizino a inspirare il più lentamente possibile subito prima di mettere in funzione l'inalatore. Per le prime volte i pazienti devono fare pratica davanti ad uno specchio. Se notano la formazione di una "nebbiolina" provenire dalla parte superiore del loro inalatore o dai lati della bocca devono ripartire di nuovo dal punto 3.

I pazienti devono sciacquare la bocca con acqua e sputarla, e/o spazzolare i loro denti dopo ogni dose del medicinale, al fine di minimizzare il rischio di candidosi orofaringea e raucedine.

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

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

1. Rimuovere il cappuccio protettivo del boccaglio.
2. Non rimuovere il contenitore dall'inalatore in plastica.
3. Pulire l'esterno e l'interno del boccaglio e dell'inalatore in plastica con un panno o con un tessuto asciutto.
4. Riposizionare il cappuccio protettivo del boccaglio nella maniera corretta. Ciò non richiede forza eccessiva, il coperchio tornerà in posizione con uno scatto.

NON METTERE IL CONTENITORE METALLICO IN ACQUA

4.3 Controindicazioni

Ipersensibilità ad uno dei principi attivi o ad uno qualsiasi degli eccipienti elencati nel paragrafo 6.1.

4.4 Avvertenze speciali e precauzioni di impiego

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

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

Possono verificarsi eventi avversi gravi correlati con l'asma e riacutizzazioni durante il trattamento con Duobexon. I pazienti devono essere invitati a proseguire il trattamento ma di chiedere consiglio al medico se i sintomi dell'asma rimangono non controllati o peggiorano dopo aver iniziato la terapia con Duobexon.

L'aumento dell'uso di medicinali per il sollievo dei sintomi dell'asma (broncodilatatori a breve durata d'azione) o la diminuzione della risposta ai medicinali per il sollievo dei sintomi indica un peggioramento del controllo dell'asma e i pazienti devono essere rivalutati da un medico.

Il peggioramento improvviso e progressivo del controllo dell'asma è potenzialmente pericoloso per la vita e 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 sono controllati, si può considerare una graduale riduzione della dose di Duobexon. È importante un controllo regolare dei pazienti dal momento in cui si inizia a ridurre il dosaggio del trattamento. Deve essere usata la minima dose efficace di Duobexon (vedere paragrafo 4.2).

Il trattamento con Duobexon non deve essere interrotto bruscamente a causa del rischio di peggioramento della malattia.

La terapia deve essere aggiustata, riducendo la dose, sotto controllo medico.

Come con tutti i farmaci inalatori contenenti corticosteroidi, Salmeterolo/Fluticasone propionato deve essere somministrato con cautela a pazienti affetti da tubercolosi polmonare in fase attiva o quiescente o in pazienti con infezioni fungine, virali o altre infezioni delle vie aeree. Un appropriato trattamento deve essere prontamente istituito, se necessario.

Raramente Salmeterolo/Fluticasone propionato può causare aritmie cardiache, per es. tachicardia sopraventricolare, extrasistole e fibrillazione atriale, e, ad alte dosi terapeutiche, una lieve riduzione transitoria del potassio sierico. Salmeterolo/Fluticasone propionato 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 trattata o pazienti predisposti ad avere bassi livelli sierici di potassio.

Vi sono state segnalazioni molto rare di aumenti dei livelli di glucosio nel sangue (vedere paragrafo 4.8) e questo deve essere tenuto in considerazione quando si prescrive il medicinale a pazienti con una storia di diabete mellito.

Come con altre terapie inalatorie, si può verificare broncospasmo paradossale con un immediato aumento del respiro sibilante e respiro corto dopo l'assunzione della dose. Il broncospasmo paradossale risponde alla terapia con broncodilatatore a rapida azione e deve essere trattata immediatamente.

Si deve immediatamente interrompere la terapia con Duobexon, verificare le condizioni del paziente ed istituire, se necessario, una terapia alternativa.

Sono stati riportati effetti indesiderati farmacologici del trattamento con un β_2 -agonista, quali tremore, palpazioni e cefalea, ma essi tendono ad essere transitori e a ridursi con la terapia regolare.

Gli effetti sistemici possono verificarsi con tutti i corticosteroidi inalatori, in particolare ad alte dosi prescritte per lunghi periodi. È molto meno probabile che questi effetti si verifichino rispetto a quanto avviene con i corticosteroidi orali. I possibili effetti sistemici includono la sindrome di Cushing, aspetto cushingoide, soppressione surrenalica, diminuzione della densità minerale ossea, cataratta e glaucoma e, più raramente, una serie di effetti psicologici o comportamentali inclusa iperattività psicomotoria, disturbi del sonno, ansia, depressione o aggressività (in particolare nei bambini) (vedere sotto paragrafo *Popolazione pediatrica* per informazioni sugli effetti sistemici dei corticosteroidi inalatori nei bambini e negli adolescenti). **È importante quindi che il paziente sia controllato regolarmente e che la dose di corticosteroidi somministrati per via inalatoria venga ridotta alla dose più bassa che consenta di mantenere un controllo efficace dell'asma.**

Il trattamento prolungato di pazienti con alte dosi di corticosteroidi somministrati per via inalatoria può risultare in soppressione surrenalica e crisi surrenaliche acute. Sono stati descritti anche casi molto rari di soppressione surrenalica e crisi surrenaliche acute con dosi di fluticasone propionato comprese tra 500 e meno di 1000 microgrammi. Le situazioni che, potenzialmente, potrebbero scatenare una crisi surrenalica acuta includono traumi, interventi chirurgici, infezioni o qualunque rapida riduzione del dosaggio. I sintomi che si manifestano sono tipicamente aspecifici e possono includere anoressia, dolore addominale, perdita di peso, stanchezza, cefalea, nausea, vomito, ipotensione, diminuiti livelli di coscienza, ipoglicemia e convulsioni.

Una copertura corticosteroidea sistemica addizionale, deve essere considerata durante periodi di stress e di chirurgia elettiva.

L'assorbimento sistemico di salmeterolo e fluticasone propionato avviene principalmente attraverso i polmoni. Dal momento che l'impiego di un dispositivo distanziatore con un inalatore dosatore può aumentare la distribuzione del farmaco ai polmoni, si deve sapere che ciò potrebbe potenzialmente portare ad un aumento del rischio di effetti avversi sistemici (vedere paragrafo 4.2).

I benefici della terapia inalatoria con fluticasone propionato devono minimizzare la necessità di ricorrere alla terapia corticosteroidea orale, tuttavia i pazienti che provengono dalla terapia steroidea orale possono correre il rischio di avere compromessa la funzionalità surrenale per un considerevole periodo di tempo. Quindi questi pazienti devono essere trattati con particolare attenzione e deve essere monitorata regolarmente la funzione corticosurrenale. Possono essere a rischio anche i pazienti che in passato, hanno avuto bisogno di una terapia di emergenza con corticosteroidi ad alte dosi. Tale possibilità di una residua compromissione deve essere sempre tenuta presente nelle procedure di emergenza ed elettive che potrebbero produrre stress, e deve essere considerata un'appropriata terapia corticosteroidea. Il grado di compromissione della funzionalità surrenalica può richiedere la valutazione dello specialista prima di eseguire procedure elettive.

Il Ritonavir può aumentare notevolmente la concentrazione di fluticasone propionato nel plasma. Pertanto, l'impiego concomitante deve essere evitato, a meno che il potenziale beneficio per il paziente non superi il rischio del manifestarsi di effetti indesiderati sistemici da corticosteroidi.

Esiste anche un aumentato rischio di effetti indesiderati sistemici quando si somministra fluticasone propionato contemporaneamente ad altri potenti inibitori del CYP3A (vedere paragrafo 4.5).

Nell'ambito di uno studio della durata di 3 anni, condotto su pazienti affetti da Bronco pneumopatia Cronica Ostruttiva (BPCO) che ricevevano salmeterolo e fluticasone propionato in associazione fissa somministrati tramite Diskus/Accuhaler, in confronto con 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 su pazienti affetti da BPCO, i pazienti più anziani, quelli con un indice di massa corporea più basso ($<25\text{kg/m}^2$) ed i pazienti con stadio 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 affetti da 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 Duobexon deve essere riconsiderato.

La sicurezza e l'efficacia di Duobexon non sono state stabilite in pazienti con BPCO e quindi Duobexon non è indicato per l'uso nel trattamento dei pazienti con BPCO.

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

Disturbi visivi

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

Popolazione pediatrica

Bambini e adolescenti di età < 16 anni che assumono alte dosi di fluticasone propionato (tipicamente ≥ 1.000 microgrammi/die) possono essere ad alto rischio di effetti sistemici. Gli effetti sistemici possono verificarsi ad alte dosi, in particolare se prescritte per un lungo periodo. I possibili effetti sistemici includono: sindrome di Cushing, aspetto Cushingoide, soppressione surrenalica, crisi surrenalica acuta e ritardo della crescita in

bambini e adolescenti e, più raramente, una gamma di effetti psicologici o comportamentali inclusi iperattività psicomotoria, disturbi del sonno, ansia, depressione o aggressività. Si deve prendere in considerazione la necessità di sottoporre il bambino o l'adolescente alla visita di un pediatra specialista in pneumologia.

Si raccomanda che l'altezza dei bambini che ricevono un trattamento prolungato con corticosteroidi per via inalatoria, venga controllata con regolarità.

La dose di corticosteroidi inalatorio deve essere ridotta alla dose più bassa con la quale viene mantenuto un efficace controllo dell'asma.

4.5 Interazioni con altri medicinali ed altre forme di interazione

I β -bloccanti adrenergici possono indebolire o antagonizzare l'effetto del salmeterolo. Sia i bloccanti β non selettivi sia quelli selettivi devono essere evitati nei pazienti con asma, a meno che non sussistano ragioni che costringano al loro utilizzo. L'ipokaliemia potenzialmente grave può derivare dalla terapia con β_2 -agonisti. Particolare cautela è consigliata nell'asma grave acuta poiché questo effetto può essere potenziato dal trattamento concomitante con derivati xantini, steroidi e diuretici.

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

Fluticasone propionato

In condizioni normali, a seguito di somministrazione per via inalatoria, si raggiungono basse concentrazioni plasmatiche di fluticasone propionato; ciò a causa dell'esteso metabolismo di primo passaggio e dell'elevata clearance sistemica nell'intestino e nel fegato, mediati dal citocromo CYP3A4. Pertanto, sono improbabili interazioni farmacologiche clinicamente significative, mediate dal fluticasone propionato.

In uno studio di interazione con fluticasone propionato somministrato per via intranasale in soggetti sani, ritonavir (un inibitore molto potente del citocromo CYP3A4), alla dose di 100 mg due volte al giorno, ha aumentato la concentrazione plasmatica di fluticasone propionato molte centinaia di volte, dando luogo a concentrazioni notevolmente ridotte di cortisolo sierico.

Per fluticasone propionato somministrato per via inalatoria non sono disponibili informazioni circa questo tipo di interazione, ma ci si aspetta un marcato aumento dei livelli plasmatici di fluticasone propionato. Sono stati segnalati casi di sindrome di Cushing e di soppressione surrenalica. La somministrazione concomitante deve essere evitata a meno che i benefici non superino l'aumentato rischio di effetti indesiderati sistemici dei glucocorticoidi.

In un piccolo studio condotto su volontari sani, il ketoconazolo, inibitore del CYP3A leggermente meno potente, ha aumentato del 150% l'esposizione al fluticasone propionato dopo una singola inalazione. Ciò ha dato luogo ad una riduzione del cortisolo plasmatico superiore a quella che si osserva con fluticasone propionato da solo. Ci si aspetta che anche il trattamento concomitante con altri potenti inibitori del CYP3A, come l'itraconazolo, e con 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. Le associazioni devono essere evitate a meno che il beneficio non superi il potenziale aumento del rischio di effetti indesiderati sistemici dovuti ai corticosteroidi; in questo caso è necessario monitorare i pazienti per verificare l'assenza di effetti indesiderati sistemici dovuti ai corticosteroidi.

Salmeterolo

Potenti inibitori del citocromo CYP3A4

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

Non sono stati notati effetti clinicamente significativi su pressione arteriosa, frequenza cardiaca, livelli ematici di glucosio e di potassio. La somministrazione contemporanea di ketoconazolo non ha aumentato l'emivita di eliminazione di salmeterolo o aumentato l'accumulo di salmeterolo in seguito a dosi ripetute.

La somministrazione concomitante di ketoconazolo deve essere evitata, a meno che i benefici non superino l'aumento potenziale del rischio di effetti indesiderati sistemici da 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 di 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 effetto avverso grave.

4.6 Fertilità, gravidanza e allattamento

Fertilità

Non ci sono dati nell'uomo. Tuttavia, studi su animali hanno mostrato che non c'è alcun effetto del salmeterolo o del fluticasone propionato sulla fertilità.

Gravidanza

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

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

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

Allattamento

Non è noto se salmeterolo e fluticasone propionato e i 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 per i neonati/lattanti allattati al seno. Deve essere deciso se interrompere l'allattamento al seno o sospendere la terapia con Duobexon, tenendo in considerazione il beneficio dell'allattamento al seno per il bambino e il beneficio della terapia per la donna.

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

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

4.8 Effetti indesiderati

Poiché Duobexon contiene salmeterolo e fluticasone propionato, ci si aspetta che la tipologia e la gravità delle reazioni avverse siano associate a ciascuno dei due componenti. Non si osserva incidenza di eventi avversi addizionali a seguito della contemporanea somministrazione dei due principi attivi.

Di seguito sono riportati gli eventi avversi che sono stati associati a salmeterolo/fluticasone propionato, elencati secondo la classificazione per sistemi e organi e per frequenza. La frequenza è classificata come: molto comune ($\geq 1/10$), comune ($\geq 1/100$, $< 1/10$), non comune ($\geq 1/1.000$, $< 1/100$), raro ($\geq 1/10.000$, e

<1/1000) e non nota (la frequenza non può essere definita sulla base dei dati disponibili). Le frequenze risultano dai dati degli studi clinici. L'incidenza nel braccio placebo non è stata presa in considerazione.

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

1. Segnalato comunemente con placebo
2. Segnalato molto comunemente con placebo
3. Segnalato in uno studio della durata di 3 anni condotto su pazienti con BPCO
4. Vedere paragrafo 4.4

Descrizione delle reazioni avverse selezionate

Durante il trattamento con β_2 -agonisti sono stati segnalati effetti farmacologici indesiderati, quali tremore, palpitazioni e cefalea, ma questi tendono ad essere transitori ed a ridursi con una terapia regolare.

Come con altre terapie inalatorie, può verificarsi un broncospasmo paradossale con un aumento immediato del respiro sibilante e dispnea dopo l'assunzione della dose. Il broncospasmo paradossale risponde ad un broncodilatatore ad azione rapida e deve essere trattato immediatamente. Duobexon deve essere interrotto immediatamente, il paziente deve essere 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) del cavo orale e della gola. La raucedine e l'incidenza di candidiasi possono essere alleviate risciacquando la bocca con acqua e/o spazzolando i denti dopo l'uso del medicinale. La candidiasi sintomatica può essere trattata con terapia topica antimicotica mentre si prosegue il trattamento con Duobexon.

Popolazione pediatrica

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

Segnalazione delle reazioni avverse sospette

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

4.9 Sovradosaggio

Dagli studi clinici condotti non sono disponibili dati circa il sovradosaggio con Duobexon, tuttavia si riportano di seguito i dati disponibili sul sovradosaggio con i principi attivi usati singolarmente:

I segni ed i sintomi del sovradosaggio da salmeterolo sono capogiri, aumento della pressione sanguigna sistolica, tremore, cefalea e tachicardia. Se la terapia con Duobexon deve essere interrotta a causa di sovradosaggio della componente β_2 -agonista del farmaco, si deve prendere in considerazione la necessità di adottare un'appropriata terapia steroidea sostitutiva. Inoltre, si può verificare ipopotassiemia e quindi bisogna monitorare i livelli di potassio nel sangue. Deve essere presa in considerazione la somministrazione di potassio addizionale.

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 evidenziato dalle misurazioni del cortisolo plasmatico.

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

In caso di sovradosaggio sia acuto che cronico da fluticasone propionato, la terapia con Duobexon deve proseguire ad un dosaggio idoneo al controllo dei sintomi.

5. PROPRIETÀ FARMACOLOGICHE

5.1 Proprietà farmacodinamiche

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

Codice ATC: R03AK06

Meccanismo di azione ed effetti farmacodinamici

Duobexon contiene salmeterolo e fluticasone propionato che hanno differenti meccanismi di azione.

Il rispettivo meccanismo di azione di entrambi i principi attivi è discusso di seguito.

Salmeterolo:

Salmeterolo è un agonista selettivo dei β_2 -adrenocettori a lunga durata di azione (12 ore) dotato di una lunga catena laterale che si lega all'exosito recettoriale.

Salmeterolo produce una broncodilatazione di più lunga durata, di almeno 12 ore, rispetto a quella ottenuta dai β_2 -agonisti convenzionali a breve durata di azione alle dosi raccomandate.

Fluticasone propionato:

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 di corticosteroidi per via sistemica.

Efficacia e sicurezza clinica

Studi Clinici con salmeterolo e fluticasone propionato, sospensione pressurizzata per inalazione nell'Asma

Uno studio clinico della durata di 12 mesi (Gaining Optimal Asthma Control, GOAL), condotto in 3416 pazienti adulti ed adolescenti affetti da asma persistente, ha confrontato la sicurezza e l'efficacia di salmeterolo e fluticasone propionato sospensione pressurizzata per inalazione, rispetto ad un corticosteroide inalatorio (fluticasone propionato) somministrato da solo, al fine di verificare il raggiungimento dell'obiettivo 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 e fluticasone propionato sospensione pressurizzata per inalazione, raggiungeva il controllo dell'asma rispetto ai pazienti trattati con il solo corticosteroide inalatorio e tale controllo veniva raggiunto con una dose inferiore di corticosteroide.

*Il Buon Controllo dell'asma veniva ottenuto più rapidamente con salmeterolo e fluticasone propionato sospensione pressurizzata per inalazione che con il solo corticosteroide inalatorio. Il tempo di trattamento necessario perché il 50% dei soggetti ottenessero la loro prima settimana individuale di Buon Controllo, era di 16 giorni per salmeterolo e fluticasone propionato sospensione pressurizzata per inalazione rispetto ai 37 giorni per il gruppo trattato con corticosteroide inalatorio. Nel sottogruppo dei pazienti asmatici, naive alla terapia con steroidi, il tempo di trattamento necessario per ottenere un Buon Controllo individuale era di 16 giorni per salmeterolo e fluticasone propionato sospensione pressurizzata per inalazione, rispetto ai 23 giorni necessari al gruppo trattato con corticosteroide inalatorio.

I risultati complessivi dello studio hanno dimostrato:

Percentuale di Pazienti che hanno ottenuto il *Buon Controllo (BC) ed il **Controllo Totale (CT) dell'Asma in un periodo di 12 mesi		
Trattamento precedente allo studio	Salmeterolo/FP	FP

	BC	CT	BC	CT
Assenza di Corticosteroide inalatorio (solo SABA;)	78%	50%	70%	40%
Bassa dose di Corticosteroide inalatorio (≤500 microgrammi di Beclometasone dipropionato o dose equivalente/die)	75%	44%	60%	28%
Dose media di Corticosteroide inalatorio (da >500 a 1000 microgrammi di beclometasone dipropionato o dose equivalente/die)	62%	29%	47%	16%
Risultati aggregati dei tre livelli di trattamento	71%	41%	59%	28%

*Buon Controllo dell'asma; periodo minore o uguale a 2 giorni con punteggio di sintomo superiore a 1 (punteggio di sintomo 1 definito come "sintomi per un breve periodo durante il giorno") uso di SABA per un periodo minore o uguale a 2 giorni e minore o uguale a 4 volte alla settimana, picco di flusso espiratorio mattutino maggiore o uguale al 80% dell'atteso, nessun risveglio notturno, nessuna esacerbazione e nessun effetto collaterale che comporti un cambiamento nella terapia.

**Controllo Totale dell'asma; assenza di sintomi, nessun uso di β_2 -agonisti a breve durata d'azione (SABA), picco di flusso espiratorio mattutino superiore od uguale all'80% dell'atteso, assenza di risvegli notturni, assenza di riacutizzazioni ed assenza di effetti indesiderati che obblighino ad un cambio della terapia.

I risultati di questo studio suggeriscono che salmeterolo e fluticasone propionato 50/100 microgrammi sospensione pressurizzata per inalazione due volte al giorno (bd), 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, con asma persistente, di età pari o superiore a 18 anni, ha valutato la sicurezza e la tollerabilità a seguito della somministrazione di 2 inalazioni di Salmeterolo e fluticasone propionato sospensione pressurizzata per inalazione due volte al giorno (doppio dosaggio) per la durata di due settimane. Lo studio ha evidenziato che il raddoppio delle inalazioni per ciascun dosaggio di Salmeterolo e fluticasone propionato sospensione pressurizzata per inalazione, per un periodo massimo di 14 giorni, comporta un piccolo aumento dell'incidenza degli eventi avversi correlati al β -agonista (tremore, 1 paziente [1%] vs 0; palpitazioni, 6 pazienti [3%] vs 1 [$<1\%$]; crampi muscolari, 6 pazienti [3%] vs 1 [$<1\%$]); ed una simile incidenza degli eventi avversi correlati al corticosteroide inalatorio (ad es., candidiasi orale, 6 pazienti [6%] vs 16 [8%]; raucedine, 2 pazienti [2%] vs 4 [2%]), quando confrontato con una inalazione due volte al giorno.

Qualora il medico ritenga di voler adottare il raddoppio della dose in pazienti adulti che richiedano una terapia addizionale a breve termine (fino a 14 giorni) con corticosteroide inalatorio, deve essere tenuto in considerazione il piccolo aumento di eventi avversi correlati al β -agonista.

Asma

Studio Multicentrico per l'uso del Salmeterolo nell'Asma (SMART)

Lo studio multicentrico randomizzato SMART era uno studio di 28 settimane condotto negli USA che ha valutato la sicurezza del salmeterolo rispetto al placebo, in aggiunta alla terapia abituale in soggetti adulti e adolescenti. Sebbene non siano emerse differenze significative nell'end-point primario combinato, numero di decessi 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 di trattamento con salmeterolo rispetto a 3 morti su 13.179 pazienti nel gruppo con placebo). Lo studio non era ideato 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 rispetto a FP da solo nel trattamento dell'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 moderata a grave 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 = 5834)	FP (n = 5845)	Salmeterolo-FP (n = 3107)	FP (n = 3101)
Endpoint composito (ospedalizzazioni correlate all'asma, intubazione endotracheale o decesso)	34 (0,6%)	33 (0,6%)	27 (0,9%)	21 (0,7%)
Rapporto di rischio (95% IC) Salmeterolo-FP/FP	1,029 (0,638-1,662) ^a		1,285 (0,726-2,272) ^b	
Decesso	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% IC risultante per il rischio relativo era inferiore a 2,0, è stata stabilita la non inferiorità.

^b Se la stima risultante del 95% IC 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 = 5834)	FP (n = 5845)	Salmeterolo-FP (n = 3107)	FP (n = 3101)
Numero di soggetti con una riacutizzazione di asma	480 (8%)	597 (10%)	265 (9%)	309 (10%)
Salmeterolo-FP/FP rapporto del rischio (95% IC)	0,787 (0,698, 0,888)		0,859 (0,729, 1,012)	

Popolazione pediatrica

Nello studio SAM101667, condotto su 158 bambini di età compresa tra i 6 e 16 anni con asma sintomatica, la combinazione di salmeterolo / fluticasone propionato è altrettanto efficace al raddoppio della dose di fluticasone propionato per quanto riguarda il controllo dei sintomi e la funzione polmonare. Questo studio non è stato progettato per studiare l'effetto sulle riacutizzazioni.

In uno studio che ha randomizzato bambini di età compresa tra 4 e 11 anni [n = 428], il salmeterolo / fluticasone propionato (Diskus) (50/100 microgrammi, una inalazione due volte al giorno) è stato confrontato con salmeterolo / fluticasone propionato sospensione pressurizzata (25/50 microgrammi, due inalazioni due volte al giorno) durante un periodo di trattamento di 12 settimane. La variazione media corretta rispetto al basale nel picco di flusso espiratorio mattutino medio durante le settimane 1-12 era di 37,7 L / min nel gruppo in trattamento con (Diskus) e 38,6 L / min nel gruppo in trattamento con la sospensione pressurizzata. Miglioramenti sono stati osservati anche in entrambi i gruppi di trattamento rispetto all'uso di medicinali di soccorso e giorni e notti liberi da sintomi.

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 pediatrici giapponesi (da 6 mesi a 4 anni di età) con asma bronchiale infantile. Il novantanove per cento (148/150) e il novantacinque per cento (142/150) dei pazienti randomizzati a ricevere rispettivamente salmeterolo-FP o solo FP, 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 di 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 in doppio cieco di 8 settimane); 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 sull'efficacia e la sicurezza di salmeterolo-FP sono insufficienti per stabilire il rapporto rischio/beneficio di salmeterolo-FP nei bambini di età inferiore a 4 anni.

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 significativa a grave. Nessuna differenza nel rischio di MCM è stata identificata in seguito all'esposizione durante il primo trimestre al solo FP rispetto al salmeterolo-FP. I rischi assoluti di MCM nei diversi stadi di gravità dell'asma variavano da 2,0 a 2,9 ogni 100 gravidanze esposte a FP, paragonabili ai risultati di uno studio di 15.840 gravidanze non esposte alle terapie per l'asma nel database di ricerca di medicina generale (2,8 eventi MCM per 100 gravidanze).

5.2 Proprietà farmacocinetiche

Quando salmeterolo e fluticasone propionato sono somministrati in associazione per via inalatoria, la farmacocinetica di ciascun componente è stata simile a quella osservata quando i farmaci sono somministrati separatamente. Pertanto, ai fini delle considerazioni 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 titolare il farmaco nel plasma causata dalle basse concentrazioni plasmatiche alle dosi terapeutiche raggiunte dopo assunzione per via inalatoria (circa 200 picogrammi/ml o inferiori).

Fluticasone propionato:

La biodisponibilità assoluta di una dose singola di fluticasone propionato somministrato per via inalatoria in soggetti sani varia approssimativamente nell'intervallo 5-11% della dose nominale, in base al tipo di dispositivo di inalazione impiegato. 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 può essere deglutita ma dà un contributo minimo all'esposizione sistemica a causa della bassa solubilità in acqua e del metabolismo pre-sistemico, che porta ad 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 (*steady state*) (circa 300 L) ed un'emivita terminale 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 dalla trasformazione in un metabolita 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 con le urine, principalmente in 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 di 21 giorni con l'inalatore 25/50 microgrammi di salmeterolo e fluticasone (2 inalazioni due volte al giorno con o senza distanziatore) o l'inalatore di polvere secca Diskus 50/100 microgrammi di salmeterolo e fluticasone (1 inalazione due volte al giorno) è stato valutato in 31 bambini di età compresa tra 4 e 11 anni con asma lieve. L'esposizione sistemica al fluticasone propionato è stata simile per l'inalatore di salmeterolo e fluticasone propionato con distanziatore (107 pg hr / mL [95% CI: 45,7, 252,2]) e l'inalatore di salmeterolo e fluticasone propionato polvere secca Diskus (138 pg hr / ml [95% CI: 69,3, 273,2]), ma inferiore per l'inalatore di salmeterolo e fluticasone propionato (24 pg hr / ml [95% CI: 9,6, 60,2]). L'esposizione sistemica al salmeterolo è stata simile per l'inalatore di salmeterolo e fluticasone propionato, l'inalatore di salmeterolo e fluticasone propionato con distanziatore e l'inalatore di salmeterolo e

fluticasone propionato polvere secca Diskus (126 pg hr / ml [95% CI: 70, 225], 103 pg hr / mL [95 % CI: 54, 200] e 110 pg hr / mL [95% CI: 55, 219], rispettivamente).

5.3 Dati preclinici di sicurezza

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

Negli studi sulla riproduzione animale, i glucocorticoidi hanno mostrato 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 solamente ad alti livelli di esposizione. Nei ratti, a seguito della somministrazione concomitante di dosi associate ad anomalie indotte da glucocorticoidi, si è osservato un aumento dell'incidenza di trasposizione dell'arteria ombelicale e di un' incompleta ossificazione dell'osso occipitale.

Nè il salmeterolo xinafoato nè il fluticasone propionato hanno mostrato alcun potenziale di genotossicità.

Il propellente, non clorofluorocarburo, norflurano, ha mostrato, in molte specie animali esposte quotidianamente 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

Duobexon 25 microgrammi / 50 microgrammi /dose sospensione pressurizzata per inalazione:

2 anni

Duobexon 25 microgrammi / 125 microgrammi / dose sospensione pressurizzata per inalazione:

2 anni

Duobexon 25 microgrammi / 250 microgrammi /dose sospensione pressurizzata per inalazione:

2 anni

6.4 Precauzioni particolari per la conservazione

Conservare a temperatura non superiore a 25°C.

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

Come per la maggior parte dei medicinali contenuti in bombolette 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 un contenitore sotto pressione in lega di alluminio sigillato con un' idonea valvola dosatrice.

25 microgrammi/ 50 microgrammi: il contenitore è posto in un erogatore in materiale plastico fornito di un boccaglio nebulizzatore e di un cappuccio protettivo antipolvere di colore lilla.

Oppure

25 microgrammi / 125 microgrammi : il contenitore è posto in un erogatore in materiale plastico fornito di un boccaglio nebulizzatore e di un cappuccio protettivo antipolvere di colore porpora.

Oppure

25 microgrammi / 250 microgrammi : il contenitore è posto in un erogatore in materiale plastico fornito di un boccaglio nebulizzatore e di un cappuccio protettivo antipolvere di colore viola.

Ogni contenitore pressurizzato contiene 120 erogazioni.

Ogni confezione contiene 1 inalatore x 120 erogazioni per inalatore.

6.6 Precauzioni particolari per lo smaltimento

Il medicinale [non utilizzato ed i rifiuti derivati da tale medicinale devono essere smaltiti](#) in conformità alla normativa locale vigente.

7. TITOLARE DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

Genetic S.p.A.

Via G. Della Monica 84083, Castel San Giorgio (SA)

Italia

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

AIC N. 049718012 - "25 MICROGRAMMI/50 MICROGRAMMI/ DOSE SOSPENSIONE PRESSURIZZATA PER INALAZIONE" 1 CONTENITORE IN AL CON VALVOLA DOSATRICE E INALATORE DA 120 DOSI.

AIC N. 049718024 - "25 MICROGRAMMI/125 MICROGRAMMI / DOSE SOSPENSIONE PRESSURIZZATA PER INALAZIONE" 1 CONTENITORE IN AL CON VALVOLA DOSATRICE E INALATORE DA 120 DOSI.

AIC N. 049718036 - "25 MICROGRAMMI/250 MICROGRAMMI / DOSE SOSPENSIONE PRESSURIZZATA PER INALAZIONE" 1 CONTENITORE IN AL CON VALVOLA DOSATRICE E INALATORE DA 120 DOSI.

9. DATA DELLA PRIMA AUTORIZZAZIONE/RINNOVO DELL'AUTORIZZAZIONE

Data della prima autorizzazione: XXXX

Data dell'ultimo rinnovo: XXXX

10. DATA DI REVISIONE DEL TESTO

MM/AAAA