

RIASSUNTO DELLE CARATTERISTICHE DEL PRODOTTO

1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE

FLUSALIO 50 microgrammi/250 microgrammi/dose polvere per inalazione in contenitore monodose.

FLUSALIO 50 microgrammi/500 microgrammi/dose polvere per inalazione in contenitore monodose.

2. COMPOSIZIONE QUALITATIVA E QUANTITATIVA

Ogni singola dose di FLUSALIO contiene:

50 microgrammi di salmeterolo (come salmeterolo xinafoato) e 250 microgrammi di fluticasone propionato.

50 microgrammi di salmeterolo (come salmeterolo xinafoato) e 500 microgrammi di fluticasone propionato.

Eccipienti con effetti noti:

FLUSALIO 50 microgrammi/250 microgrammi/dose polvere per inalazione in contenitore monodose contiene 24,677 mg di lattosio monoidrato.

FLUSALIO 50 microgrammi/500 microgrammi/dose polvere per inalazione in contenitore monodose contiene 24,427 mg di lattosio monoidrato.

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

3. FORMA FARMACEUTICA

Polvere per inalazione in contenitore monodose.

Polvere bianca.

FLUSALIO contiene due medicinali confezionati nel doppio blister della strip monodose in alluminio (strip doppio-blister). Le strip sono contenute nel dispositivo per inalazione Elpenhaler®.

Ogni dose è in contenitore monodose in una strip doppio-blister.

4. INFORMAZIONI CLINICHE

4.1 Indicazioni terapeutiche

Asma

FLUSALIO è indicato nel trattamento regolare dell'asma quando l'uso di un prodotto 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 di 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.

L'uso FLUSALIO è indicato esclusivamente negli adulti di età pari o superiore ai 18 anni.

Bronco Pneumopatia Cronica Ostruttiva (BPCO)

FLUSALIO è indicato per il trattamento sintomatico di pazienti con BPCO, con una FEV₁ <60% dei valori normali previsti (pre-broncodilatatore), ed una storia di riacutizzazioni ripetute, che abbiano sintomi significativi nonostante la terapia regolare con broncodilatatori.

4.2 Posologia e modo di somministrazione

Posologia

Via di somministrazione: Uso inalatorio

I pazienti, anche quando sono asintomatici, devono essere informati che FLUSALIO deve essere utilizzato ogni giorno per ottenere il miglior beneficio.

I pazienti devono essere controllati regolarmente dal medico, in modo da garantire che il dosaggio assunto di FLUSALIO rimanga ottimale e venga modificato solo su indicazione medica. **La dose deve essere graduata al livello inferiore compatibile con il mantenimento di un efficace controllo dei sintomi. Quando il controllo dei sintomi viene mantenuto con il dosaggio più basso della combinazione somministrato due volte al giorno, allora il passo successivo può comportare la somministrazione di prova del solo corticosteroide inalatorio.** In alternativa, i pazienti che richiedano una terapia con un β_2 -agonista a lunga durata d'azione possono passare al trattamento con FLUSALIO somministrato una volta al giorno se, a giudizio del medico, esso costituisca una terapia adeguata per mantenere il controllo della malattia. Nel caso di mono-somministrazione giornaliera, essa deve essere effettuata alla sera se il paziente ha precedenti di sintomi notturni ed al mattino qualora il paziente abbia precedenti di sintomi prevalentemente diurni.

Ai pazienti deve essere prescritta la dose di FLUSALIO contenente il dosaggio di fluticasone propionato appropriato alla gravità della malattia. Se per un singolo paziente si rende necessaria la somministrazione di dosaggi al di fuori di quelli raccomandati, dovranno essere prescritte le dosi appropriate di β_2 agonista e/o corticosteroide.

Dosi raccomandate:

Asma

Adulti:

Una inalazione da 50 microgrammi di salmeterolo e 250 microgrammi di fluticasone propionato due volte al giorno

oppure

Una inalazione da 50 microgrammi di salmeterolo e 500 microgrammi di fluticasone propionato due volte al giorno.

In adulti con asma persistente moderata (definiti come pazienti con sintomi giornalieri, uso giornaliero del farmaco al bisogno e limitazione del flusso respiratorio da moderato e grave) per i quali è essenziale un rapido controllo dell'asma, può essere preso in considerazione un breve periodo di prova con FLUSALIO come terapia iniziale di mantenimento. In questi casi, la dose iniziale raccomandata è di una inalazione di 50 microgrammi di salmeterolo e 100 microgrammi di fluticasone propionato due volte al giorno. Una volta che sia stato raggiunto il controllo dell'asma, il trattamento deve essere verificato valutando l'opportunità di ricondurre la terapia del paziente al trattamento con il solo

corticosteroide inalatorio. È importante tenere sotto controllo regolarmente il paziente una volta che si sia proceduto a ridurre la terapia.

Non è stato dimostrato un evidente beneficio nell'uso di FLUSALIO in confronto alla sola terapia con fluticasone propionato somministrato per via inalatoria, come terapia iniziale di mantenimento, quando uno o due dei criteri di gravità sopra descritti non sono soddisfatti. In generale la terapia con corticosteroidi inalatori resta il trattamento di prima linea per la maggior parte dei pazienti. FLUSALIO non è adatto al trattamento iniziale dell'asma lieve. Il dosaggio di salmeterolo/fluticasone propionato 50 microgrammi/100 microgrammi non è appropriato per gli adulti con asma grave. In pazienti con asma grave si raccomanda di stabilire il dosaggio appropriato di corticosteroide inalatorio prima di poter impiegare una qualsiasi combinazione fissa.

BPCO

Adulti:

Una inalazione da 50 microgrammi di salmeterolo e 500 microgrammi di fluticasone propionato due volte al giorno.

Speciali gruppi di pazienti

Non è necessario modificare la dose in pazienti anziani oppure nei pazienti con compromissione renale. Non ci sono dati disponibili per l'uso di salmeterolo/fluticasone propionato in pazienti con compromissione epatica.

Bambini e adolescenti

FLUSALIO non deve essere usato nei bambini e negli adolescenti di età inferiore ai 18 anni.

4.3 Controindicazioni

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

4.4 Avvertenze speciali e precauzioni di impiego

Peggioramento della malattia

FLUSALIO non deve essere usato per il trattamento della sintomatologia acuta dell'asma per la quale è necessario un broncodilatatore a rapida e breve durata d'azione. Si deve consigliare ai pazienti di avere sempre a disposizione il proprio dispositivo usato per il sollievo dei sintomi di un attacco acuto di asma.

I pazienti non devono iniziare la terapia con FLUSALIO durante un episodio di riacutizzazione dell'asma o se hanno un significativo peggioramento o un'asma che degenera acutamente.

Durante il trattamento con FLUSALIO si possono verificare eventi indesiderati gravi correlati all'asma ed episodi di riacutizzazione. I pazienti devono essere invitati a proseguire il trattamento ma anche a chiedere consiglio medico se i sintomi dell'asma rimangono non controllati o peggiorano dopo l'inizio della terapia con FLUSALIO.

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

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

Una volta che i sintomi dell'asma siano controllati, si può prendere in considerazione l'opportunità di

ridurre gradualmente la dose di FLUSALIO. È importante controllare regolarmente i pazienti dal momento in cui si inizia a ridurre il dosaggio del trattamento. Deve essere impiegata la minima dose efficace di FLUSALIO (vedere paragrafo 4.2).

Nei pazienti con BPCO che manifestano peggioramenti della loro condizione, è generalmente indicato il trattamento con corticosteroidi per via sistemica, pertanto i pazienti devono essere avvisati di rivolgersi al medico se i sintomi peggiorano con l'uso di FLUSALIO.

Il trattamento con FLUSALIO non deve essere interrotto bruscamente in pazienti con asma a causa del rischio che si verifichi una riacutizzazione. La terapia deve essere gradualmente diminuita sotto controllo medico. Anche nel caso dei pazienti con BPCO, l'interruzione della terapia può essere associata ad un peggioramento dei sintomi e deve essere eseguita sotto controllo medico.

Come con tutti i farmaci inalatori contenenti corticosteroidi, FLUSALIO deve essere somministrato con cautela a pazienti con tubercolosi polmonare attiva o quiescente e infezioni fungine, virali o altre infezioni delle vie aeree. Se indicato, deve essere adottato prontamente un trattamento appropriato.

Effetti cardiovascolari

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

Iperglicemia

Ci sono state segnalazioni molto rare di aumenti dei livelli di glucosio nel sangue (vedere paragrafo 4.8) e ciò deve essere tenuto in considerazione quando si prescrive FLUSALIO a pazienti con anamnesi di diabete mellito.

Broncospasmo paradossoso

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

Sono stati riportati effetti indesiderati farmacologici del trattamento con β_2 agonisti, come tremore, palpitazioni e cefalea, ma essi tendono a essere transitori e a ridursi con la terapia regolare.

Eccipienti

FLUSALIO contiene lattosio. La quantità generalmente non causa problemi nelle persone intolleranti al lattosio. L'eccipiente lattosio contiene piccole quantità di proteine del latte che possono causare reazioni allergiche.

Effetti corticosteroidi sistemici

Con qualsiasi corticosteroide inalatorio si possono verificare effetti sistemici, in particolare ad alte dosi prescritte per lunghi periodi di tempo. È molto meno probabile che tali effetti si verifichino rispetto ai corticosteroidi orali. I possibili effetti sistemici includono: sindrome di Cushing, aspetto Cushingoide, soppressione surrenale, diminuzione della densità minerale ossea, cataratta e glaucoma, e più raramente, una gamma di effetti psicologici e comportamentali tra cui iperattività psicomotoria, disturbi del sonno, ansia, depressione o aggressività (soprattutto nei bambini) (vedere sotto-paragrafo Popolazione pediatrica riportato di seguito per informazioni sugli effetti sistemici dei corticosteroidi inalatori nei bambini e negli adolescenti). **È importante quindi che il paziente sia sottoposto a controllo regolare e che la dose di corticosteroide inalatorio sia ridotta alla dose più bassa alla quale viene mantenuto un efficace controllo dell'asma.**

Il trattamento prolungato dei pazienti con corticosteroidi inalatori ad alte dosi può dar luogo a soppressione surrenale e crisi surrenale acuta. Sono stati anche descritti casi molto rari di soppressione surrenale e crisi surrenale acuta con dosi di fluticasone propionato fra 500 e meno di 1000 microgrammi. Situazioni che possono scatenare potenzialmente una crisi surrenale acuta includono traumi, interventi chirurgici, infezioni o qualsiasi riduzione rapida del dosaggio. I sintomi sono tipicamente vaghi e possono includere anoressia, dolore addominale, perdita di peso, stanchezza, cefalea, nausea, vomito, ipotensione, diminuzione del livello di coscienza, ipoglicemia e convulsioni. Deve essere presa in considerazione la necessità di effettuare una copertura addizionale con corticosteroidi sistemici durante periodi di stress o in caso di chirurgia elettiva.

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

Il ritonavir può aumentare notevolmente la concentrazione di fluticasone propionato nel plasma. Pertanto, l'uso concomitante deve essere evitato, a meno che il beneficio potenziale per il paziente superi il rischio di comparsa di effetti indesiderati sistemici dei corticosteroidi. Esiste anche un aumento del rischio di effetti indesiderati sistemici quando il fluticasone propionato viene somministrato contemporaneamente ad altri inibitori potenti del CYP3A (vedere paragrafo 4.5). Si ritiene che il trattamento concomitante con inibitori di CYP3A, compresi i medicinali contenenti cobicistat, possa aumentare il rischio di effetti indesiderati sistemici. L'associazione deve essere evitata a meno che il beneficio non superi il maggior rischio di effetti indesiderati sistemici dovuti ai corticosteroidi; in questo caso è necessario monitorare i pazienti per verificare l'assenza di effetti indesiderati sistemici dovuti ai corticosteroidi.

Polmonite nei pazienti con BPCO

Un aumento della incidenza di polmonite, tra cui polmonite che richiede il ricovero in ospedale, è stata osservata in pazienti con BPCO in trattamento con corticosteroidi per via inalatoria. Vi è qualche evidenza di un aumentato rischio di polmonite con l'aumento della dose di steroidi ma questo non è stato dimostrato in maniera conclusiva dagli studi.

Non c'è evidenza clinica conclusiva di differenze all'interno della classe circa l'entità del rischio di polmonite tra i corticosteroidi inalatori.

I medici devono rimanere vigili per il possibile sviluppo di polmonite nei pazienti con BPCO poiché le manifestazioni cliniche di questo tipo di infezioni si sovrappongono ai sintomi delle riacutizzazioni di BPCO.

I fattori di rischio della polmonite in pazienti con BPCO comprendono il fumo, l'età avanzata, il basso indice di massa corporea (BMI) e la BPCO grave.

Interazioni con potenti inibitori del CYP3A4

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

Disturbi visivi

Con l'uso di corticosteroidi sistemici e topici possono essere riportati 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

Possono essere particolarmente a rischio di effetti sistemici 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 ad 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 dei bambini che ricevono un trattamento prolungato con corticosteroidi inalatorio. **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 bloccanti β adrenergici possono ridurre o antagonizzare l'effetto di salmeterolo. Devono essere evitati sia i β bloccanti selettivi che non selettivi, a meno che non sussistano ragioni inconfutabili per il loro impiego. La terapia con β_2 -agonisti può causare ipokaliemia potenzialmente grave. Si consiglia particolare cautela in caso di asma acuta di grado severo, perché questo effetto può essere potenziato dal trattamento concomitante con derivati xantینici, steroidi e diuretici.

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

Fluticasone propionato

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

In uno studio di interazione con fluticasone propionato somministrato per via intranasale in volontari sani, il ritonavir (un inibitore molto potente del citocromo CYP3A4) alla dose di 100 mg due volte al giorno ha aumentato di parecchie centinaia di volte la concentrazione plasmatica di fluticasone propionato, dando luogo a concentrazioni notevolmente ridotte del cortisolo sierico. Mancano informazioni circa questo tipo di interazione per il fluticasone propionato somministrato per via inalatoria, ma ci si aspetta un notevole aumento dei livelli plasmatici di fluticasone propionato nel plasma. Sono stati segnalati casi di sindrome di Cushing e di soppressione surrenale. La somministrazione concomitante deve essere evitata a meno che i benefici attesi superino l'aumento di rischio del manifestarsi di effetti indesiderati sistemici dei glucocorticoidi.

In un piccolo studio condotto in volontari sani, il ketoconazolo, inibitore leggermente meno potente del CYP3A, ha aumentato del 150% l'esposizione del fluticasone propionato dopo una inalazione singola. Ciò ha dato luogo a una riduzione del cortisolo plasmatico superiore a quella che si osserva con il fluticasone propionato da solo. Ci si attende che anche il trattamento concomitante con altri potenti inibitori del CYP3A, come l'itraconazolo e medicinali contenenti cobicistat e inibitori moderati di CYP3A, come eritromicina, dia luogo ad un aumento sia dell'esposizione sistemica al fluticasone propionato sia del rischio di effetti indesiderati sistemici. Le associazioni devono essere evitate, a meno che il beneficio superi il potenziale aumento rischio di effetti indesiderati sistemici dovuti ai

corticosteroidi, in questo caso i pazienti devono essere monitorati per verificare l'assenza di effetti indesiderati sistemici dovuti ai corticosteroidi.

Salmeterolo

Forti inibitori 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 dato luogo ad un significativo incremento dell'esposizione plasmatica al salmeterolo (1,4 volte la C_{max} e 15 volte l'AUC). Questo può comportare un aumento di incidenza di altri effetti sistemici del trattamento con salmeterolo (ad es. prolungamento dell'intervallo QTc e palpitazioni) rispetto ai trattamenti con salmeterolo o ketoconazolo in monoterapia (vedere paragrafo 4.4).

Non sono stati osservati effetti clinicamente significativi sulla pressione arteriosa, frequenza cardiaca, glicemia e sui livelli di potassio nel sangue. La co-somministrazione con ketoconazolo non ha aumentato l'emivita di eliminazione del salmeterolo o l'accumulo di salmeterolo dopo dosi ripetute.

La somministrazione concomitante di ketoconazolo deve essere evitata, a meno che i benefici superino il rischio potenzialmente aumentato di effetti collaterali sistemici del trattamento con salmeterolo. È probabile che ci sia un simile rischio di interazione con altri inibitori potenti del CYP3A4 (es. itraconazolo, telitromicina, ritonavir).

Moderati inibitori del CYP 3A4

La co-somministrazione 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 al salmeterolo (1,4 volte la C_{max} e 1,2 volte l'AUC). La co-somministrazione di eritromicina non è stata associata ad alcun grave effetto indesiderato.

4.6 Fertilità, gravidanza ed allattamento

Fertilità

Non ci sono dati nell'uomo. Tuttavia, studi sugli animali non hanno mostrato effetti di salmeterolo e fluticasone propionato sulla fertilità.

Gravidanza

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

La somministrazione di FLUSALIO alle 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 il salmeterolo e il fluticasone propionato/metaboliti siano escreti nel latte materno.

Studi hanno dimostrato che il salmeterolo e il fluticasone propionato, e loro metaboliti, sono escreti nel

latte di ratti in allattamento.

Il rischio per i neonati / lattanti allattati al seno non può essere escluso. Si deve decidere se interrompere l'allattamento o interrompere la terapia con salmeterolo/fluticasone propionato tenendo in considerazione il beneficio dell'allattamento per il bambino e il beneficio della terapia per la donna.

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

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

4.8 Effetti indesiderati

Poiché FLUSALIO contiene salmeterolo e fluticasone propionato, ci si può attendere il tipo e la gravità delle reazioni avverse associate a ciascuno dei due componenti. Non si osserva incidenza di effetti indesiderati addizionali a seguito della somministrazione concomitante dei due composti.

Di seguito sono riportati gli eventi avversi che sono stati associati con il salmeterolo/ fluticasone propionato, elencati mediante classificazione per sistemi e organi e per frequenza.

Le frequenze sono definite come: molto comune ($\geq 1/10$), comune ($\geq 1/100$, $< 1/10$), non comune ($\geq 1/1000$, $< 1/100$), raro ($\geq 1/10.000$, $< 1/1000$) e non nota (la frequenza non può essere definita sulla base dei dati disponibili). Le frequenze sono derivate dai dati degli studi clinici. L'incidenza nel braccio placebo non è stata presa in considerazione.

Classificazione per sistemi e organi	Effetto indesiderato	Frequenza
Infezioni e infestazioni	Candidiasi della bocca e della gola	Comune
	Polmonite (in pazienti con BPCO)	Comune ^{1,3,5}
	Bronchite	Comune ^{1,3}
	Candidiasi esofagea	Raro
Disturbi del sistema immunitario	Reazioni di ipersensibilità accompagnate dalle seguenti manifestazioni:	
	Reazioni di ipersensibilità cutanea	Non comune
	Angioedema (principalmente edema del viso e dell'orofaringe)	Raro
	Sintomi respiratori (dispnea)	Non comune
	Sintomi respiratori (broncospasmo)	Raro
	Reazioni anafilattiche incluso shock anafilattico	Raro
Patologie endocrine	Sindrome di Cushing, aspetto Cushingoide, soppressione surrenale, ritardo della crescita in bambini ed adolescenti, diminuzione della densità minerale ossea	Raro ⁴
Disturbi del metabolismo e della nutrizione	Ipokaliemia	Comune ³
	Iperglicemia	Non comune ⁴
Disturbi psichiatrici	Ansia	Non comune

	Disturbi del sonno	Non comune
	Cambiamenti comportamentali, incluse iperattività psicomotoria e irritabilità (soprattutto nei bambini) Depressione, aggressione (soprattutto nei bambini)	Raro Non nota
Patologie del sistema nervoso	Cefalea	Molto comune ¹
	Tremori	Non comune
Patologie dell'occhio	Cataratta	Non comune
	Glaucoma	Raro ⁴
	Visione offuscata	Non nota ⁴
Patologie cardiache	Palpitazioni	Non comune
	Tachicardia	Non comune
	Aritmie cardiache (incluse: tachicardia sopraventricolare ed extrasistoli)	Raro
	Fibrillazione atriale	Non comune
	Angina pectoris	Non comune
Patologie respiratorie, toraciche e mediastiniche	Nasofaringite	Molto comune ^{2,3}
	Irritazione della gola	Comune
	Raucedine/disfonia	Comune
	Sinusite	Comune ^{1,3}
	Broncospasmo paradossico	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

¹Segnalati comunemente con il placebo

²Segnalati molto comunemente con il placebo

³Segnalati nell'arco di 3 anni in uno studio sulla BPCO

⁴Vedere paragrafo 4.4

⁵ Vedere paragrafo 5.1

Descrizione delle reazioni avverse selezionate

Sono stati segnalati gli effetti indesiderati farmacologici del trattamento con β_2 -agonisti, come tremori, palpitazioni e cefalea, ma tendono ad essere transitori ed a ridursi con la terapia regolare.

Come con altre terapie inalatorie 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 FLUSALIO deve essere interrotto immediatamente, il paziente deve essere visitato e, se necessario, va iniziata una terapia alternativa.

A causa del componente fluticasone propionato, in alcuni pazienti si possono verificare raucedine e candidiasi (mughetto) della bocca e della gola e raramente dell'esofago. Sia la raucedine che l'incidenza di candidiasi della bocca e della gola possono essere ridotte risciacquando la bocca con acqua e/o spazzolando i denti dopo l'uso del prodotto. Candidiasi sintomatica della bocca e della gola può essere trattata con terapia topica a base di anti-fungini contemporaneamente alla terapia con FLUSALIO.

Popolazione pediatrica 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

Non ci sono dati disponibili provenienti da studi clinici sul sovradosaggio con FLUSALIO, tuttavia i dati disponibili sul sovradosaggio con entrambi i farmaci sono i seguenti:

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

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

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

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

5. PROPRIETÀ FARMACOLOGICHE

5.1 Proprietà farmacodinamiche

Categoria farmacoterapeutica: adrenergici in associazione con corticosteroidi o altri farmaci, esclusi anticolinergici.

Codice ATC: R03AK06

Meccanismo d'azione ed effetti farmacodinamici

FLUSALIO contiene salmeterolo e fluticasone propionato, che hanno diversi meccanismi d'azione. Il rispettivo meccanismo d'azione dei due farmaci è discusso di seguito.

Salmeterolo:

Il 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.

Il salmeterolo produce una broncodilatazione di maggiore più lunga 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:

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

Efficacia e sicurezza clinica

Studi clinici sull'asma con Salmeterolo/Fluticasone propionato

Uno studio clinico della durata di 12 mesi (*Gaining Optimal Asthma Control*, GOAL), condotto in 3.416 pazienti adulti ed adolescenti con asma persistente, ha confrontato la sicurezza e l'efficacia di salmeterolo/fluticasone propionato rispetto ad un corticosteroide inalatorio, ICS (fluticasone propionato) impiegato da solo al fine di verificare il raggiungimento degli obiettivi di controllo dell'asma. Il dosaggio veniva innalzato ogni 12 settimane fino al raggiungimento del Controllo Totale** dell'asma oppure della più alta dose di farmaco consentita dallo studio. Lo studio GOAL ha dimostrato che un maggior numero di pazienti trattati con salmeterolo/fluticasone raggiungeva il controllo dell'asma rispetto ai pazienti trattati con il solo ICS e questo controllo veniva raggiunto con una dose inferiore di corticosteroide.

*Un buon controllo dell'asma veniva ottenuto più rapidamente con salmeterolo/fluticasone rispetto al solo corticosteroide inalatorio. Il tempo di trattamento necessario perché il 50% dei soggetti ottenesse la sua prima settimana con un buon controllo è stato di 16 giorni per il gruppo trattato con salmeterolo/fluticasone propionato rispetto ai 37 giorni per il gruppo trattato con ICS. Nel sottogruppo di pazienti asmatici naive agli steroidi il tempo necessario ad ottenere la settimana con un buon controllo è stato di 16 giorni nel trattamento con salmeterolo/fluticasone rispetto ai 23 giorni in seguito a trattamento con ICS.

I risultati complessivi dello studio hanno dimostrato:

Percentuale di Pazienti che hanno ottenuto il *Buon Controllo (BC) ed il **Controllo Totale (TC) dell'Asma in un periodo di 12 mesi				
Trattamento precedente allo studio	Salmeterolo/Fluticasone propionato		Fluticasone propionato	
	BC	TC	BC	TC
Assenza di ICS (SABA solo)	78%	50%	70%	40%
Bassa dose di ICS (≤ 500 microgrammi BDP o equivalente/die)	75%	44%	60%	28%
Dose media di ICS (da > 500 a 1000 microgrammi BDP o equivalente/die)	62%	29%	47%	16%

Risultati aggregati dei tre livelli di trattamento	71%	41%	59%	28%
---	-----	-----	-----	-----

**Buon controllo dell'asma: periodo uguale o inferiore a 2 giorni con punteggio dei sintomi maggiore di 1 (punteggio dei sintomi pari a 1 definito come "sintomi per un breve periodo giornata durante il giorno"), 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% del previsto, assenza di risvegli notturni, assenza di riacutizzazioni ed assenza di effetti indesiderati che obblighino ad una modifica della terapia*

***Controllo Totale dell'asma: assenza dei sintomi, assenza di uso di SABA, picco di flusso respiratorio superiore od uguale all'80% del previsto, assenza di risvegli notturni, assenza di riacutizzazioni ed assenza di effetti collaterali che obblighino ad una modifica della terapia*

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

Uno studio in doppio cieco, randomizzato, per gruppi paralleli, condotto su 318 pazienti di età pari o superiore ai 18 anni con asma persistente ha valutato la sicurezza e la tollerabilità della somministrazione di due inalazioni due volte al giorno (dose doppia) di salmeterolo / fluticasone propionato per la durata di due settimane. Lo studio ha mostrato che il raddoppiamento delle inalazioni per ciascun dosaggio di salmeterolo/fluticasone propionato per un periodo fino a 14 giorni comporta un piccolo aumento dell'incidenza 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%]) ed una incidenza simile degli eventi avversi correlati al corticosteroide inalatorio (per es. candidiasi orale, 6 [6%] vs 16 [8 %]; raucedine, 2 [2%] vs 4 [2%]) quando confrontato con il dosaggio di una inalazione due volte al giorno. Si deve tenere presente il piccolo aumento di reazioni avverse correlate al β agonista qualora il medico ritenga di voler raddoppiare la dose in pazienti adulti che richiedano una terapia addizionale a breve termine (fino al 14 giorni) con corticosteroide inalatorio,.

Studi clinici nella BPCO con salmeterolo/fluticasone propionato

Lo studio TORCH ha avuto una durata di 3 anni ed ha valutato l'effetto del trattamento con salmeterolo / fluticasone propionato 50/500 microgrammi due volte al giorno, salmeterolo 50 microgrammi due volte al giorno, fluticasone propionato (FP) 500 microgrammi due volte al giorno o placebo su tutte le cause di mortalità nei pazienti con BPCO. Pazienti con BPCO con FEV₁ basale (pre-broncodilatatore) <60% del normale valore previsto, sono stati randomizzati a terapia in doppio cieco. Durante lo studio, è stato permesso ai pazienti di proseguire la terapia della BPCO usuale con l'eccezione di altri corticosteroidi per via inalatoria, broncodilatatori a lunga durata d'azione e corticosteroidi sistemici a lungo termine. La sopravvivenza a 3 anni è stata determinata per tutti i pazienti indipendentemente dalla sospensione del farmaco in studio. L'endpoint primario era la riduzione della mortalità per qualsiasi causa a 3 anni per salmeterolo / fluticasone propionato vs placebo.

	Gruppo placebo (N=1524)	Gruppo salmeterolo 50 (N=1521)	Gruppo FP 500 (N=1534)	Gruppo Salmeterol/FP 50/500 (N=1533)
Tutte le cause di mortalità a 3 anni				
Numero di decessi (%)	231 (15,2%)	205 (13,5%)	246 (16,0%)	193 (12,6%)
Rapporto di rischio vs Placebo (IC)	N/A	0,879 (0,73; 1,06)	1,060 (0,89; 1,27)	0,825 (0,68; 1,00)

valore P		0,180	0,525	0,052 ¹
Rapporto di rischio Salmeterolo/FP 50/500 vs componenti (IC) valore P	N/A	0,932 (0,77; 1,13)	0,774 (0,64; 0,93)	N/A
		0,481	0,007	
¹ Valore P non significativo, dopo aggiustamento per 2 analisi ad interim sul confronto di efficacia primaria da una analisi log-rank stratificata per la condizione di fumatore				

C'è stata una tendenza verso un miglioramento della sopravvivenza nei soggetti trattati con salmeterolo/fluticasone propionato rispetto a quelli trattati con placebo per 3 anni, ma tale miglioramento non ha raggiunto il livello di significatività statistica $p \leq 0,05$.

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

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

La Qualità della Vita correlata alla Salute, come misurata dal *St George's Respiratory Questionnaire* (SGRQ) è stata migliorata da tutti i trattamenti attivi rispetto al placebo. Il miglioramento medio su tre anni per salmeterolo/fluticasone propionato rispetto al placebo è stato di -3,1 unità (IC 95%: da -4,1 a -2,1, $p < 0,001$), rispetto al salmeterolo è stato -2,2 unità ($p < 0,001$) e rispetto al FP è stato di 1,2 unità ($p = 0,017$). Una diminuzione di 4 unità è considerata clinicamente rilevante.

La probabilità stimata a 3 anni di avere polmonite, segnalata come evento avverso, è stata del 12,3% per il placebo, del 13,3% per il salmeterolo, del 18,3% per la FP e del 19,6% per il salmeterolo / fluticasone propionato (rapporto di rischio per salmeterolo/fluticasone propionato vs placebo: 1,64, IC 95%: da 1,33 a 2,01, $p < 0,001$). Non sono aumentati i decessi correlati a polmonite; decessi durante il trattamento, che sono stati giudicati principalmente dovuti a polmonite, sono stati 7 per il placebo, 9 per il salmeterolo, 13 per il FP e 8 per salmeterolo/fluticasone propionato. Non c'è stata alcuna differenza significativa nella probabilità di fratture ossee (5,1% per il placebo, 5,1% per il salmeterolo, 5,4% per il FP e 6,3% per salmeterolo/fluticasone propionato; rapporto di rischio per salmeterolo/fluticasone propionato vs placebo: 1,22, IC 95%: da 0,87 a 1,72, $p = 0,248$).

Studi clinici controllati con placebo, di 6 e 12 mesi, hanno dimostrato che l'uso regolare del salmeterolo/fluticasone propionato 50/500 microgrammi migliora la funzionalità polmonare, riduce la dispnea e l'uso di farmaci per il sollievo dei sintomi.

Gli studi SCO40043 e SCO100250 sono stati studi randomizzati, in doppio cieco, a gruppi paralleli, replicati che hanno confrontato l'effetto di salmeterolo/fluticasone propionato 50/250 microgrammi due volte al giorno (dose non autorizzata per il trattamento della BPCO nell'Unione Europea) con salmeterolo 50 microgrammi due volte al giorno sul tasso annuo di esacerbazioni moderate/severe in soggetti con BPCO con FEV₁ inferiore al 50% del valore previsto e un'anamnesi di riacutizzazioni. Le esacerbazioni moderate/ gravi sono state definite come peggioramento dei sintomi che richiede un trattamento con corticosteroidi orali e/o antibiotici o il ricovero in ospedale.

Gli studi clinici avevano un periodo di prova di 4 settimane durante il quale tutti i soggetti hanno ricevuto in aperto salmeterolo/fluticasone propionato 50/250 per standardizzare la farmacoterapia della BPCO e stabilizzare la malattia prima della randomizzazione in cieco al farmaco in studio per 52 settimane. I soggetti sono stati randomizzati 1:1 a salmeterolo/fluticasone propionato 50/250 (ITT totale n = 776) o salmeterolo (ITT totale n = 778). Prima del periodo di prova, i soggetti hanno interrotto l'uso di precedenti farmaci per la BPCO tranne i broncodilatatori a breve durata d'azione. L'uso concomitante di broncodilatatori a lunga durata d'azione per via inalatoria (β_2 agonisti e anticolinergici), prodotti di combinazione ipratropio/salbutamolo, β_2 agonisti per via orale, e preparati a base di teofillina non erano consentiti durante il periodo di trattamento. Corticosteroidi orali e antibiotici sono stati consentiti per il trattamento acuto delle riacutizzazioni della BPCO, con specifiche linee guida per l'uso. I soggetti utilizzavano salbutamolo al bisogno nel corso dello studio.

I risultati di entrambi gli studi hanno mostrato che il trattamento con salmeterolo/fluticasone propionato 50/250 ha portato ad un significativo abbassamento del tasso annuale delle riacutizzazioni moderate/gravi della BPCO rispetto a salmeterolo (SCO40043: 1,06 e 1,53 per soggetto per anno, rispettivamente, rapporto tra i due tassi di 0,70, IC 95% : da 0,58 a 0,83, p <0,001; SCO100250: 1,10 e 1,59 per soggetto per anno, rispettivamente, rapporto tra i due tassi di 0,70, IC 95%: da 0,58 a 0,83, p <0,001). I risultati per le misure di efficacia secondaria (tempo alla prima esacerbazione moderata/grave, il tasso annuale di esacerbazioni che richiedono corticosteroidi orali, e FEV₁pre-dose al mattino (AM)) hanno significativamente favorito salmeterolo/fluticasone propionato 50/250 microgrammi due volte al giorno rispetto al salmeterolo. I profili di eventi avversi sono risultati simili con l'eccezione di una maggiore incidenza di polmoniti ed effetti indesiderati locali noti (candidiasi e disfonia) nel gruppo salmeterolo/fluticasone propionato 50/250 microgrammi due volte al giorno rispetto al salmeterolo. Eventi correlati alla polmonite sono stati segnalati in 55 soggetti (7%) del gruppo trattato con salmeterolo/fluticasone propionato 50/250 microgrammi due volte al giorno e in 25 soggetti (3%) nel gruppo trattato con salmeterolo. L'aumentata incidenza di polmonite segnalata con salmeterolo/fluticasone propionato 50/250 microgrammi due volte al giorno sembra essere di entità simile all'incidenza segnalata dopo il trattamento con salmeterolo/fluticasone propionato 50/500 microgrammi due volte al giorno nello studio TORCH.

Asma

Il 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 USA 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 di 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 esacerbazione 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 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	
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 superiore del 95% risultante 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%)
Rapporto di rischio (95% IC) Salmeterolo-FP/FP	0.787 (0.698-0.888)		0.859 (0.729-1.012)	

Popolazione pediatrica

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

In uno studio di 12 settimane con bambini dai 4 agli 11 anni [n = 257] trattati con salmeterolo/fluticasone propionato 50/100 microgrammi o salmeterolo 50 microgrammi + fluticasone propionato 100 microgrammi, entrambi due volte al giorno, gruppi due bracci di trattamento hanno sperimentato un aumento del 14% del picco di flusso espiratorio così come miglioramenti nel punteggio sintomatologico dei sintomi e uso di salbutamolo al bisogno. Non c'erano differenze tra i due gruppi bracci di trattamento.

In uno studio a 12 settimane randomizzato a gruppi in paralleli condotto su bambini da 4 a 11 anni di età [n=203] con asma persistente e che erano sintomatici con corticosteroidi inalatori, la sicurezza è stato l'endpoint primario. I bambini hanno ricevuto salmeterolo/fluticasone propionato (50/100 microgrammi) o fluticasone propionato (100 microgrammi) da solo, due volte al giorno.

Due dei bambini trattati con salmeterolo/fluticasone propionato e 5 bambini trattati con fluticasone propionato si sono ritirati a causa del peggioramento dell'asma. Dopo 12 settimane, nessun bambino entrambi nei due bracci di trattamento ha avuto escrezione urinaria di cortisolo anormalmente bassa in 24 ore. Non c'erano differenze profilo nei parametri di sicurezza tra i 2 bracci di trattamento.

Medicinali contenenti fluticasone propionato nel trattamento dell'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 5362 gravidanze esposte al 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 pratica generale (2,8 eventi MCM per 100 gravidanze).

5.2 Proprietà farmacocinetiche

Ai fini delle valutazioni di farmacocinetica, ciascuno dei due componenti può essere considerato separatamente.

Salmeterolo

Il salmeterolo agisce localmente nel polmone e pertanto i livelli plasmatici non sono indicativi dell'effetto terapeutico. Inoltre sono disponibili solo dati limitati sulla farmacocinetica del salmeterolo a causa della difficoltà tecnica di analizzare il farmaco nel plasma determinata dalle basse concentrazioni plasmatiche che si riscontrano 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 ed l'11% della dose nominale in base al tipo di dispositivo impiegato per l'inalazione. Nei pazienti asmatici o con BPCO è stato osservato un livello inferiore di esposizione sistemica al fluticasone propionato somministrato per via inalatoria.

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

La farmacocinetica del fluticasone propionato è caratterizzata da un'elevata clearance plasmatica (1150 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%.

Il fluticasone propionato viene eliminato molto rapidamente dalla circolazione sistemica, principalmente mediante una via metabolica che porta alla formazione di un metabolita acido carbossilico inattivo, ad opera dell'enzima CYP3A4 del citocromo P450. Sono stati rilevati nelle feci altri metaboliti non identificati.

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

5.3 Dati preclinici di sicurezza

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

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

6. INFORMAZIONI FARMACEUTICHE

6.1 Elenco degli eccipienti

Lattosio monoidrato

6.2 Incompatibilità

Non pertinente.

6.3 Periodo di validità

2 anni.

6.4 Precauzioni particolari per la conservazione

Conservare a temperatura inferiore ai 25 °C.

6.5 Natura e contenuto del contenitore

FLUSALIO contiene due medicinali confezionati nel doppio blister del foglio strip monodose (strip doppio-bliester), contenuto nel dispositivo **Elpenhaler**[®].

Il foglio protegge la polvere per inalazione dagli effetti dell'atmosfera.

Ciascuna dose è pre-dosata in uno strip doppio blister.

Ogni scatola di cartone contiene un dispositivo **Elpenhaler**[®] con 60 strip doppio blister in alu-alu. 60 dosi per confezione.

6.6 Precauzioni particolari per lo smaltimento e la manipolazione

Per assicurare una corretta somministrazione del farmaco, il medico o un altro operatore sanitario deve mostrare al paziente come usare il dispositivo.

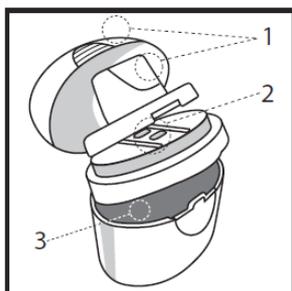
ISTRUZIONI PER L'USO E LA MANIPOLAZIONE DI **Elpenhaler**[®]

Di seguito sono riportate le istruzioni per il paziente per l'inalazione corretta dei due farmaci confezionati nel doppio blister della strip monodose (strip doppio-bliester), contenuto nel dispositivo **Elpenhaler**[®].

DESCRIZIONE

Elpenhaler® è un dispositivo per l'inalazione contemporanea di due medicinali che sono in forma di polvere. I due farmaci formano un'associazione di medicinali. Ogni farmaco è confezionato separatamente dall'altro in uno dei due blister della strip doppio-blister appositamente creata per questo scopo.

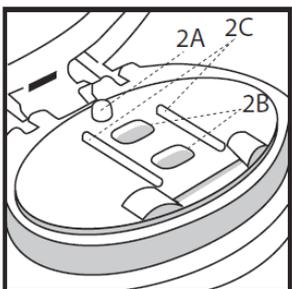
La strip doppio-blister contiene una dose (1) dell'associazione dei medicinali.



Elpenhaler® è costituito da tre parti:

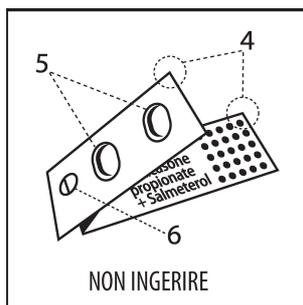
- Il bocchaglio e il suo tappo (1).
- La superficie (2) su cui è collocato il doppio-blister (superficie di supporto del farmaco).
- Il contenitore (3) in cui sono conservate le strisce.

Le tre parti sono collegate l'una all'altra e possono essere aperte separatamente.



La superficie di supporto del farmaco contiene:

- Un punto d'attacco (2A) in cui è fissata la striscia del doppio blister.
- Due cavità (2B) che ospitano i due blister della striscia.
- Due guide (2C) che fissano saldamente la striscia nella posizione giusta sulla superficie di supporto del farmaco.

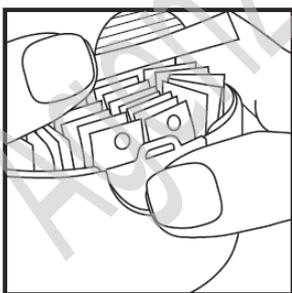


La striscia di doppio-blister contiene:

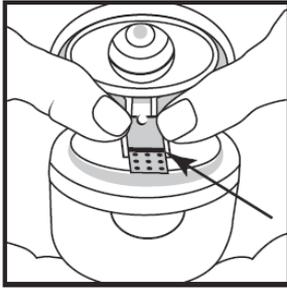
- Due fogli in alluminio (4)
- Due blister (5), uno che contiene salmeterolo e l'altro fluticasone propionato
- Un foro (6)

USO DI ELPENHALER®

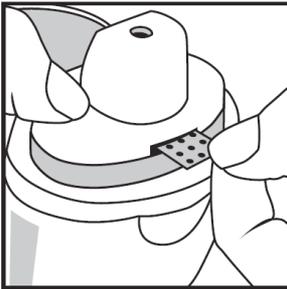
A. Preparazione del dispositivo



Aprire il contenitore premendo come mostrato nell'immagine, prendere una striscia e chiudere di nuovo.



Rimuovere completamente il bocaglio applicando una leggera pressione sull'area a righe. Sbloccare e premere il bocaglio all'indietro in maniera tale da rivelare la superficie di supporto del farmaco. Tenere la striscia con la sua superficie lucida verso l'alto, in maniera tale da vedere la riga blu, come mostrato dalla freccia nell'immagine. La superficie etichettata della striscia deve essere rivolta verso il basso. Mettere il foro della striscia sul punto d'attacco della superficie di supporto del farmaco. Applicando una leggera pressione, assicuratevi che la striscia sia saldamente fissata al punto di attacco. Il doppio-blister si inserisce nelle cavità della superficie di supporto del farmaco, e le guide assicureranno che la striscia sia nella posizione giusta.



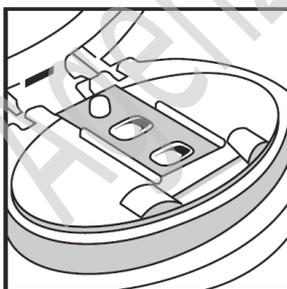
Chiudere il bocaglio e tirare via, in direzione orizzontale, la parte sporgente in rilievo della striscia da staccare. La dose è ora pronta per essere inalata.

B. Inalazione della dose

Tenere il dispositivo lontano dalla bocca. Espirare completamente. Fare attenzione a non espirare sul bocaglio del dispositivo. Portare Elpenhaler® nella bocca e tenere le labbra strette attorno al bocaglio.



Inspirare lentamente e profondamente dalla bocca (non dal naso) fino a quando i polmoni sono pieni. Tenere il respiro per circa 5 secondi o fino a quando si riesce a farlo senza problemi e allo stesso tempo rimuovere il dispositivo dalla bocca. Espirare e continuare a respirare normalmente.



Aprire il bocaglio. Si noterà che tutta la polvere è stata inalata e che i due blister sono vuoti. Rimuovere la striscia vuota e procedere alla fase C.

C. La pulizia del dispositivo

Dopo ogni uso, pulire il bocaglio e la superficie di supporto del farmaco con un panno asciutto o con un tessuto secco. Non usare acqua per pulire il dispositivo. Chiudere il bocaglio e il suo tappo.

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

ELPEN Pharmaceutical Co.Inc.
95, Marathonos Ave., GR-19009 Pikermi, Attica
Grecia

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

041893013 - "50 Microgrammi/250 Microgrammi/Dose Polvere Per Inalazione In Contenitore Monodose" 60 Dosi In Blister Al/Al Monodose
041893025 - "50 Microgrammi/500 Microgrammi/Dose Polvere Per Inalazione In Contenitore Monodose" 60 Dosi In Blister Al/Al Monodose

9. DATA DI PRIMA AUTORIZZAZIONE/ RINNOVO DELL'AUTORIZZAZIONE

Data della prima autorizzazione: 19-2-2015
Data del rinnovo più recente: 24/10/2016

10. DATA DI REVISIONE DEL TESTO