

RIASSUNTO DELLE CARATTERISTICHE DEL PRODOTTO

1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE

Salmeterolo e Fluticasone Zentiva 50 microgrammi/500 microgrammi/dose polvere per inalazione

2. COMPOSIZIONE QUALITATIVA E QUANTITATIVA

Ogni singola inalazione fornisce una dose rilasciata (la dose che fuoriesce dal boccaglio) di 45 microgrammi di salmeterolo (come salmeterolo xinafoato) e 465 microgrammi di fluticasone propionato. Ciò corrisponde a una dose pre-dosata di 50 microgrammi di salmeterolo (come salmeterolo xinafoato) e 500 microgrammi di fluticasone propionato.

Eccipiente con effetti noti: contiene fino a 7 milligrammi di lattosio monoidrato per ogni dose pre-dosata.

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

3. FORMA FARMACEUTICA

Polvere per inalazione.

L'inalatore contiene polvere bianca. Il corpo dell'inalatore è grigio e bianco con una base e boccaglio grigi, una copertura bianca e un fondo di colore porpora o grigio.

4. INFORMAZIONI CLINICHE

4.1 Indicazioni terapeutiche

Salmeterolo e Fluticasone Zentiva è indicato per il trattamento sintomatico di adulti affetti da Bronco Pneumopatia Cronica Ostruttiva (BPCO) con una $FEV_1 < 60\%$ del normale previsto (pre-broncodilatatore) ed una storia di riacutizzazioni ripetute, che abbiano sintomi significativi nonostante la terapia regolare con broncodilatatori.

Salmeterolo e Fluticasone Zentiva è indicato per l'uso negli adulti dai 18 anni di età e oltre.

4.2 Posologia e modo di somministrazione

Posologia

Via di somministrazione: *uso inalatorio*.

I pazienti devono essere consapevoli del fatto che Salmeterolo e Fluticasone Zentiva deve essere usato regolarmente, ogni giorno, per il miglior beneficio, anche quando sono asintomatici.

Salmeterolo e Fluticasone Zentiva è disponibile solo nel dosaggio da 50 microgrammi di salmeterolo e 500 microgrammi di fluticasone propionato per dose pre-dosata.

Dosi raccomandate

Adulti

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

Gruppi speciali di pazienti

Non è necessario aggiustare la dose nei pazienti anziani o in quelli con danno renale. Non ci sono dati disponibili per l'uso di Salmeterolo e Fluticasone Zentiva in pazienti con compromissione epatica.

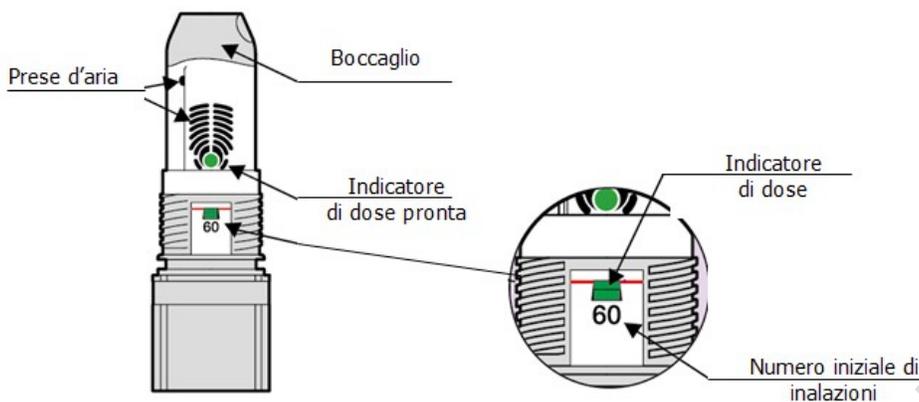
Popolazione pediatrica

Salmeterolo e Fluticasone Zentiva non è indicato per l'uso nei bambini e negli adolescenti di età inferiore ai 18 anni.

Istruzioni per l'uso

Via di somministrazione: per uso inalatorio.

I pazienti devono essere istruiti al corretto uso dell'inalatore e il corretto uso deve essere verificato regolarmente (vedere le informazioni contenute nel foglio illustrativo).



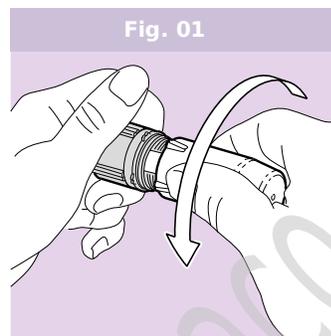
Nota: il numero riportato sulla finestra dell'indicatore di dose si riferisce al numero iniziale di inalazioni (60) nel dispositivo e non cambia anche se il dispositivo è vuoto. Il colore verde sulla finestra dell'indicatore di dose mostra approssimativamente quante inalazioni sono rimaste (vedere più avanti nel testo la sezione "Quando l'inalatore deve essere sostituito").

I principi di base per l'utilizzo di Salmeterolo e Fluticasone Zentiva sono:

1. **APRIRE:** rimuovere la copertura bianca.
2. **INALARE:** posizionare le labbra attorno al boccaglio e inalare profondamente.
3. **CHIUDERE FINO ALLO SCATTO:** riposizionare completamente la copertura.

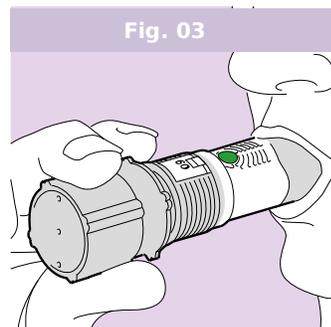
1. APRIRE

- Tenere il dispositivo con due mani: una mano sulla base grigia e l'altra sulla copertura di protezione bianca.
- Rimuovere la copertura di protezione bianca dalla base grigia ruotando entrambe le parti in direzioni opposte. (Fig. 01). Si sentirà una piccola resistenza quando la copertura è aperta a metà.
- Il **colore verde** sulla finestra dell'indicatore di dose pronta conferma che **l'inalatore è pronto per l'uso** (Fig. 02).

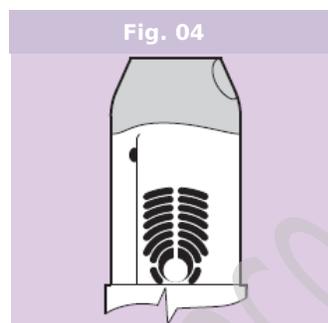


2. INALARE

- Tenere l'inalatore saldamente per la base grigia, lontano dalla bocca. **Espirare** lentamente finché si è a proprio agio.
- **Non si deve respirare attraverso l'inalatore.**
- Posizionare le labbra attorno al boccaglio grigio (Fig. 03) senza coprire le prese d'aria con le labbra. Non si deve masticare o mordere il boccaglio.
- Si deve **inspirare** profondamente e con tutta la forza possibile **attraverso la bocca (non attraverso il naso).**

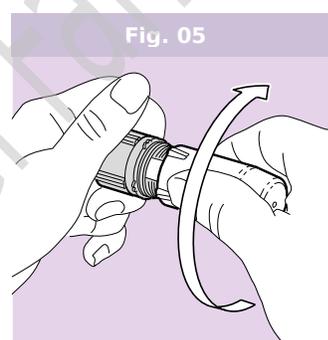


- Non smettere di inalare quando si sente un suono lieve di un "tonfo". Il suono lieve di un "tonfo" durante il processo di inalazione indica che la dose è stata rilasciata.
- Allontanare l'inalatore dalla bocca e **trattenere il respiro per altri 5-10 secondi** o finché ci si sente a proprio agio prima di espirare lentamente attraverso il naso e di ritornare alla normale respirazione.
- Il **colore verde** sulla finestra dell'indicatore di dose pronta dovrebbe essere **scomparso**, mostrando che **la dose è stata rilasciata con successo** (Fig. 04).



3. CHIUDERE FINO ALLO SCATTO

- Ruotare la copertura di protezione bianca saldamente sulla base grigia **finché non scatta** (Fig. 05).
- Le linee di allineamento sulla copertura e sulla base devono corrispondere.
- Se è necessaria più di una inalazione, come indicato dal medico, ripetere i passaggi precedenti.
- **Sciogliere la bocca** con acqua e/o a lavare i denti dopo la dose. Non ingerire l'acqua usata per sciacquare la bocca o lavare i denti, **sputarla**. Questo minimizzerà il rischio di candidosi orofaringea (mughetto, un'infezione fungina della bocca e/o della gola) e raucedine (Fig. 06).



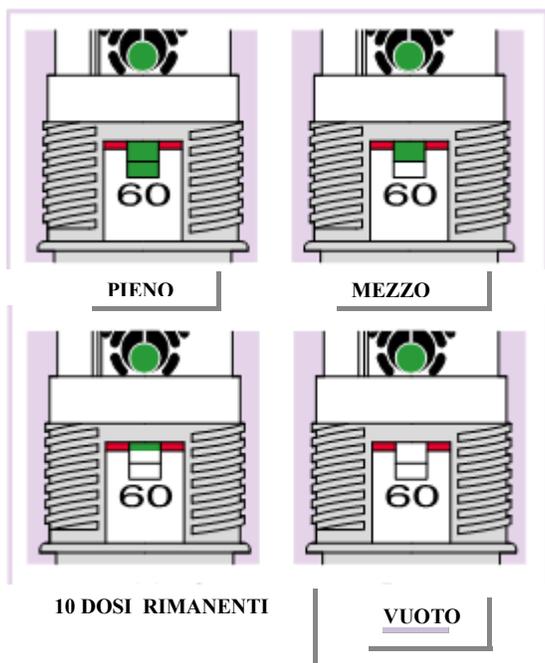
- Il numero di inalazioni iniziali (60) nel dispositivo viene visualizzato sulla finestra dell'indicatore di dose (Fig. 07). Questo numero non cambia anche se il dispositivo è vuoto.
- Il colore verde sulla finestra dell'indicatore di dose riporta approssimativamente il numero di inalazioni del farmaco rimaste nel dispositivo. Tenere l'inalatore in posizione verticale, a livello degli occhi per controllare quanto farmaco è rimasto nel contenitore.
- Quando il colore verde raggiunge il livello della linea rossa, significa che sono rimaste circa 10 inalazioni nel dispositivo (Fig. 07 - 10 dosi rimanenti). Continuare ad utilizzare l'inalatore, ma contattare il medico il prima possibile, non più tardi di 5 giorni successivi, per una nuova prescrizione.

"Quando l'inalatore deve essere sostituito"

Fig. 07

5

- Quando l'indicatore verde non è più visibile significa che l'inalatore è vuoto (Fig. 07 - Vuoto).



Pulizia dell'inalatore

- Se il boccaglio si sporca, si può pulirlo strofinandone l'esterno con un panno asciutto e pulito.
Non utilizzare acqua o altri liquidi.

Altre informazioni sull'inalatore

- Chiudere sempre la copertura di protezione bianca dell'inalatore quando non viene utilizzato.
- Proteggere l'inalatore dall'umidità.
- La copertura di protezione bianca ruoterà e scatterà ancora anche quando l'inalatore sarà vuoto.
- Il suono emesso quando l'inalatore è scosso è prodotto da un agente essiccante e non dal farmaco. Pertanto, il suono non indica quanto farmaco rimane nell'inalatore.
- La dose viene caricata chiudendo saldamente la copertura di protezione finché non scatta. Non riaprire l'inalatore a meno che non si abbia intenzione di prendere una dose.
- Se il dispositivo è caduto senza la copertura di protezione, la copertura deve poi essere riposizionata prima di prendere la dose successiva.

4.3 Controindicazioni

Ipersensibilità (allergia) a uno qualsiasi dei principi attivi o all'eccipiente elencato al paragrafo 6.1.

4.4 Avvertenze speciali e precauzioni di impiego

Nei pazienti con BPCO che manifestano riacutizzazioni è generalmente indicato il trattamento con corticosteroidi sistemici, pertanto i pazienti devono essere avvisati di rivolgersi al medico se i sintomi peggiorano con Salmeterolo e Fluticasone Zentiva.

Il trattamento con Salmeterolo e Fluticasone Zentiva non deve essere interrotto bruscamente a causa del rischio di esacerbazione.

Per i pazienti con BPCO, l'interruzione della terapia può anche essere associata ad un peggioramento dei sintomi e deve avvenire sotto la supervisione di un medico.

Come con tutti i farmaci inalatori contenenti corticosteroidi, Salmeterolo e Fluticasone Zentiva deve essere somministrato con cautela a pazienti affetti da tubercolosi polmonare attiva o latente e infezioni micotiche, virali o altre infezioni delle vie aeree. Un trattamento appropriato deve essere prontamente istituito, se indicato.

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

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

Come con altre terapie inalatorie, si può verificare broncospasmo paradossale con un immediato aumento di sibili respiratori o mancanza di respiro dopo l'assunzione della dose. Il broncospasmo paradossale risponde a un broncodilatatore ad azione rapida e deve essere trattato immediatamente. Si deve immediatamente sospendere Salmeterolo e Fluticasone Zentiva, verificare le condizioni del paziente ed istituire, se necessario, una terapia alternativa.

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

Con qualsiasi corticosteroide inalatorio si possono verificare effetti sistemici, particolarmente ad alte dosi prescritte per lunghi periodi di tempo. La comparsa di questi effetti è molto meno probabile con il trattamento per via inalatoria che con i corticosteroidi per via orale. I possibili effetti sistemici

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

Il trattamento prolungato di pazienti con corticosteroidi inalatori ad alte dosi può dar luogo a soppressione surrenalica e crisi surrenalica acuta. Sono stati anche descritti casi molto rari di soppressione surrenalica e crisi surrenalica acuta con dosi di fluticasone propionato fra 500 e meno di 1.000 microgrammi. Situazioni che possono scatenare potenzialmente una crisi surrenalica acuta includono traumi, interventi chirurgici, infezioni o qualsiasi riduzione rapida del dosaggio. I sintomi di esordio sono tipicamente vaghi e possono includere anoressia, dolore addominale, perdita di peso, stanchezza, cefalea, nausea, vomito, ipotensione, diminuzione del livello di coscienza, ipoglicemia e convulsioni. Deve essere presa in considerazione la necessità di effettuare una copertura addizionale con corticosteroidi sistemico durante periodi di stress o in caso di chirurgia elettiva.

I benefici della terapia inalatoria con fluticasone propionato dovrebbero ridurre al minimo la necessità di ricorrere alla terapia steroidea orale, ma nei pazienti che provengono dalla terapia steroidea orale può permanere il rischio di compromessa funzionalità della riserva surrenale per un considerevole periodo di tempo. Pertanto questi pazienti devono essere trattati con particolare attenzione e la funzione surrenalica deve essere regolarmente monitorata. Possono anche essere a rischio i pazienti che hanno richiesto in passato la somministrazione di corticosteroidi ad alte dosi in situazione di emergenza. Questa possibilità di una compromissione residua deve essere sempre tenuta presente nelle situazioni di emergenza ed in quelle considerate in grado di produrre stress; in tali casi deve essere considerato un appropriato trattamento corticosteroidico. Il grado di compromissione della funzionalità surrenalica può richiedere la valutazione dello specialista prima di adottare procedure specifiche.

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

Polmonite nei pazienti con BPCO

Nei pazienti con BPCO trattati con corticosteroidi inalatori è stato osservato un aumento dell'incidenza di polmonite, compresi casi di polmonite per cui è stato necessario il ricovero in ospedale. Esiste una certa evidenza di rischio aumentato di polmonite con l'aumento della dose dello steroide, ma questa evenienza non è stata dimostrata definitivamente in tutti gli studi. Non vi è alcuna

evidenza clinica definitiva di differenze intra-classe nell'entità del rischio di polmonite tra i corticosteroidi inalatori. I medici devono restare vigili in merito al possibile sviluppo di polmonite nei pazienti con BPCO, in quanto le manifestazioni cliniche di tali infezioni si sovrappongono ai sintomi delle esacerbazioni della BPCO. I fattori di rischio per la polmonite nei pazienti con BPCO comprendono il fumo, l'età avanzata, un basso indice di massa corporea (BMI) e la BPCO severa.

Si è osservato un aumento delle segnalazioni di infezioni del tratto respiratorio inferiore (particolarmente polmonite e bronchite), sia nell'ambito dello studio TORCH, nei pazienti con BPCO che ricevevano salmeterolo/fluticasone propionato (FP) 50/500 microgrammi due volte al giorno in confronto a placebo, sia nell'ambito degli studi SCO40043 e SCO100250 che mettevano a confronto la dose inferiore di salmeterolo/FP 50/250 microgrammi, non approvata per l'indicazione BPCO, due volte al giorno, al solo salmeterolo 50 microgrammi due volte al giorno (vedere paragrafi 4.8 e 5.1). Una simile incidenza di polmonite nel gruppo salmeterolo/FP è stata osservata in tutti gli studi. Se un paziente con BPCO grave ha manifestato polmonite, il trattamento con Salmeterolo e Fluticasone Zentiva deve essere valutato nuovamente.

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

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

Salmeterolo e Fluticasone Zentiva contiene lattosio monoidrato fino a 7 milligrammi per dose pre-dosata. Questa quantità di solito non causa problemi a persone intolleranti al lattosio. I pazienti con rari problemi ereditari di intolleranza al galattosio, deficit di Lapp lattasi o malassorbimento di glucosio-galattosio non devono assumere questo medicinale.

4.5 Interazioni con altri medicinali ed altre forme d'interazione

I beta-bloccanti adrenergici possono indebolire o antagonizzare l'effetto di salmeterolo. Sia i β -bloccanti non selettivi che quelli selettivi devono essere evitati a meno che non vi siano motivi validi per il loro uso. Ipopotassiemia potenzialmente grave può derivare da una terapia con β_2 -agonisti.

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, 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 P450 3A4 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 P450 3A4) alla dose di 100 mg due volte al giorno ha aumentato di parecchie centinaia di volte le concentrazioni plasmatiche di fluticasone propionato, dando luogo a concentrazioni notevolmente ridotte del cortisolo sierico. Non sono disponibili informazioni circa questo tipo di interazione per il fluticasone propionato somministrato per via inalatoria, ma ci si aspetta un notevole aumento dei livelli plasmatici di fluticasone propionato. 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.

In un piccolo studio condotto in volontari sani, il ketoconazolo, inibitore leggermente meno potente del CYP3A ha aumentato del 150% l'esposizione al fluticasone propionato dopo una inalazione singola. Ciò ha dato luogo a riduzione del cortisolo plasmatico superiore a quella che si osserva con il fluticasone propionato da solo. Ci si attende che anche il trattamento concomitante con altri potenti inibitori del CYP3A, come l'itraconazolo, e gli 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. Si raccomanda cautela ed il trattamento a lungo termine con tali farmaci deve essere, se possibile, evitato.

Salmeterolo

Potenti inibitori del 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}

10

e 15 volte l'AUC). Ciò può portare ad un aumento dell'incidenza di altri effetti sistemici da trattamento con salmeterolo (ad es. prolungamento dell'intervallo QTc e palpitazioni) in confronto al trattamento con solo salmeterolo o solo ketoconazolo (vedere paragrafo 4.4).

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

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

Moderati inibitori del 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 co-somministrazione di eritromicina non è stata associata a gravi effetti indesiderati.

Fertilità

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

Gravidanza

Una moderata quantità di dati su donne in gravidanza (fra 300 e 1000 esiti di gravidanza) indica nessuna tossicità relativa a malformazioni o tossicità feto/neonatale da parte di salmeterolo e fluticasone propionato. Studi nell'animale hanno mostrato tossicità riproduttiva a seguito di somministrazione di β_2 -agonisti adrenergici e glucocorticoidi (vedere paragrafo 5.3).

La somministrazione di Salmeterolo e Fluticasone Zentiva nelle donne in 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 della malattia.

Allattamento

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

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

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

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

Salmeterolo e Fluticasone Zentiva non altera, o altera in modo trascurabile, la capacità di guidare e di usare macchinari.

4.8 Effetti indesiderati

Poiché Salmeterolo e Fluticasone Zentiva contiene salmeterolo e fluticasone propionato, sono attese la tipologia e la gravità delle reazioni avverse associate a ciascuno dei componenti. Non si osserva incidenza di eventi avversi addizionali a seguito della somministrazione concomitante dei due composti.

Di seguito sono riportati gli eventi avversi che sono stati associati al salmeterolo/fluticasone propionato, elencati secondo la classificazione per sistemi e organi e per frequenza. Le frequenze sono definite come: molto comune ($\geq 1/10$), comune ($\geq 1/100$, $< 1/10$), non comune ($\geq 1/1.000$, $< 1/100$), raro ($\geq 1/10.000$, $< 1/1.000$), molto raro ($< 1/10.000$) 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	Comune
	Polmonite (in pazienti con BPCO)	Comune ^{1, 3, 5}
	Bronchite	Comune ^{1, 3}
Disturbi del sistema immunitario	Reazioni di ipersensibilità accompagnate dalle seguenti manifestazioni: <ul style="list-style-type: none"> - Reazioni di ipersensibilità cutanea - Sintomi respiratori (dispnea) 	Non comune
	<ul style="list-style-type: none"> - Angioedema (principalmente del viso ed edema orofaringeo) 	Raro

Classificazione per sistemi e organi	Evento avverso	Frequenza
	<ul style="list-style-type: none"> - Reazioni anafilattiche incluso shock - anafilattico - Sintomi respiratori (broncospasmo) 	
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, disturbi del sonno	Non comune
	Modifiche comportamentali, incluse iperattività psicomotoria e irritabilità (particolarmente nei bambini)	Raro
	Depressione, aggressività (specie nei bambini)	Non nota
Patologie del sistema nervoso	Cefalea	Molto comune ¹
	Tremori	Non comune
Patologie dell'occhio	Cataratta	Non comune
	Glaucoma	Raro ⁴
Patologie cardiache	Palpitazioni, tachicardia, fibrillazione atriale, angina pectoris	Non comune
	Aritmie cardiache (incluse tachicardia sopraventricolare ed extrasistoli)	Raro
Patologie respiratorie, toraciche e mediastiniche	Rinofaringite	Molto comune ^{2,3}
	Irritazione della gola, raucedine/disfonia	Comune
	Sinusite	Comune ^{1,3}
	Brocospasmo paradosso	Raro ⁴
Patologie della cute e del tessuto sottocutaneo	Contusioni	Comune ^{1,3}
Patologie del sistema muscoloscheletrico e del tessuto connettivo	Crampi muscolari, arthralgia, mialgia	Comune
	Fratture traumatiche	Comune ^{1,3}

- ¹ Segnalato comunemente con il placebo
² Segnalato molto comunemente con il placebo
³ Segnalato in uno studio in BPCO nell'arco di 3 anni
⁴ Vedere paragrafo 4.4
⁵ Vedere paragrafo 5.1

Descrizione delle reazioni avverse selezionate

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

Come con altre terapie inalatorie, si può verificare broncospasmo paradossoso con un immediato aumento di sibili respiratori o mancanza di respiro dopo la somministrazione. Il broncospasmo paradossoso risponde a un broncodilatatore ad azione rapida e deve essere trattato immediatamente. Si deve immediatamente sospendere Salmeterolo e Fluticasone Zentiva, valutare le condizioni del paziente ed istituire, se necessario, 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 l'incidenza della raucedine che della candidiasi possono essere ridotte risciacquando la bocca con acqua e/o lavando i denti dopo l'uso del medicinale. La candidiasi sintomatica della bocca e della gola può essere trattata con terapia topica antifungina mentre si prosegue il trattamento con Salmeterolo e Fluticasone Zentiva.

Segnalazione delle reazioni avverse sospette

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

4.9 Sovradosaggio

Dagli studi clinici condotti non sono disponibili dati circa il sovradosaggio con Salmeterolo e Fluticasone Zentiva, tuttavia si riportano di seguito i dati sul sovradosaggio con entrambi i farmaci:

I segni ed i sintomi del sovradosaggio di salmeterolo sono capogiri, aumento della pressione sanguigna sistolica, tremore, cefalea e tachicardia. Se la terapia con Salmeterolo e Fluticasone Zentiva deve essere interrotta a causa del 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 i livelli del potassio sierico devono essere monitorati. La somministrazione addizionale di potassio deve essere presa in considerazione.

Acuto: L'inalazione acuta di fluticasone propionato in dosi superiori 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: Fare riferimento al paragrafo 4.4: rischio di soppressione surrenale: Può essere necessario il monitoraggio della riserva surrenale e il trattamento con un corticosteroide sistemico. Quando previsto, il trattamento deve essere continuato con un corticosteroide per via inalatoria alla dose raccomandata.

In caso di sovradosaggio da fluticasone propionato, sia acuto che cronico, la terapia con Salmeterolo e Fluticasone Zentiva deve essere continuata ad un dosaggio idoneo al controllo dei sintomi.

5. PROPRIETÀ FARMACOLOGICHE

5.1 PROPRIETÀ FARMACODINAMICHE

Categoria farmacoterapeutica: Adrenergici, inalatori; Adrenergici in combinazione con corticosteroidi o altri farmaci, esclusi gli anticolinergici.

Codice ATC: R03AK06.

Meccanismo d'azione e effetti farmacodinamici:

Salmeterolo e Fluticasone Zentiva contiene salmeterolo e fluticasone propionato che hanno differenti meccanismi di azione. Di seguito vengono discussi i rispettivi meccanismi di azione di entrambi i farmaci:

Salmeterolo:

Il 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'esosito del recettore.

Il salmeterolo produce una broncodilatazione di più lunga durata, almeno fino a 12 ore, rispetto a quella ottenuta con le dosi raccomandate dei β_2 -agonisti convenzionali a breve durata di azione.

Fluticasone propionato (FP):

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

Efficacia clinica e sicurezza

Studi clinici nella BPCO

TORCH è stato uno studio della durata di 3 anni, condotto per verificare l'effetto del trattamento con salmeterolo/FP 50/500 microgrammi due volte al giorno, salmeterolo 50 microgrammi due volte al giorno, fluticasone propionato 500 microgrammi due volte al giorno o placebo sulla mortalità da tutte le cause in pazienti affetti da BPCO. I pazienti con BPCO con un FEV₁ basale <60 % del normale previsto (prima dell'assunzione del broncodilatatore) sono stati randomizzati al trattamento farmacologico in doppio cieco. Durante lo studio era consentito ai pazienti di impiegare la loro normale terapia contro la BPCO ad eccezione di altri corticosteroidi inalatori, broncodilatatori a lunga durata d'azione e corticosteroidi sistemici a lungo termine. Per tutti i pazienti, indipendentemente dal fatto che avessero interrotto il farmaco in studio, è stato determinato lo stato di sopravvivenza a 3 anni. L'end-point primario era la riduzione della mortalità da tutte le cause a 3 anni per salmeterolo/FP vs Placebo.

	Placebo N = 1524	Salmeterolo 50 N = 1521	FP 500 N = 1534	Salmeterolo + FP 50/500 N = 1533
Mortalità per tutte le cause a 3 anni				
Numero di decessi (%)	231 (15,2%)	205 (13,5%)	246 (16,0%)	193 (12,6%)
Hazard Ratio vs. Placebo (CI) valore di P	N/A	0,879 (0,73, 1,06) 0,180	1,060 (0,89, 1,27) 0,525	0,825 (0,68, 1,00) 0,052 ¹
Hazard Ratio di Salmeterolo + FP 50/500 vs. i componenti (CI) valore di P	N/A	0,932 (0,77, 1,13) 0,481	0,774 (0,64, 0,93) 0,007	N/A
¹ Valore di P non significativo dopo aggiustamento per 2 analisi ad interim sul confronto primario di efficacia da un'analisi logaritmica stratificata per stato di abitudine al fumo				

Si è osservata una tendenza verso un miglioramento della sopravvivenza in soggetti trattati con salmeterolo/FP rispetto a quelli trattati con placebo nel periodo di 3 anni; tuttavia essa non ha raggiunto il livello di significatività statistica $p \leq 0,05$.

La percentuale di pazienti che sono morti entro 3 anni per cause correlate alla BPCO era il 6,0% con placebo, il 6,1% con salmeterolo, il 6,9% con FP ed il 4,7% con salmeterolo/FP.

Il numero medio di riacutizzazioni da moderate a gravi per anno era ridotto in maniera significativa per salmeterolo/FP in confronto a salmeterolo, FP e placebo (incidenza media nel gruppo salmeterolo/FP 0,85 confrontata con 0,97 nel gruppo salmeterolo, 0,93 nel gruppo FP e 1,13 nel gruppo placebo). Ciò si traduce in una riduzione dell'incidenza delle riacutizzazioni da moderate a gravi del 25% (IC 95%: da 19% a 31%; $p < 0,001$) confrontata con placebo, del 12% confrontata con salmeterolo (IC 95%: da 5% a 19%; $p = 0,002$) e del 9% confrontata con FP (IC 95%: da 1% a 16%; $p = 0,024$). Salmeterolo e FP hanno ridotto significativamente l'incidenza delle riacutizzazioni rispetto a placebo, rispettivamente del 15% (IC 95%: da 7% a 22%; $p < 0,001$) e del 18% (IC 95%: da 11% a 24%; $p < 0,001$).

La Qualità della Vita correlata alla salute, misurata con il St George Respiratory Questionnaire (SGRQ) era migliorata per tutti i trattamenti attivi rispetto al placebo. Il miglioramento medio nell'arco di tre anni per salmeterolo/FP confrontato con placebo è stato di -3,1 unità (95% IC: da -4,1 a -2,1; $p < 0,001$), confrontato con salmeterolo è stato di -2,2 unità ($p < 0,001$) e confrontato con FP è stato di -1,2 unità ($p = 0,017$). Una diminuzione di 4 unità viene considerata clinicamente rilevante.

La probabilità stimata che la polmonite venga riportata come evento avverso nell'arco di 3 anni era il 12,3% con placebo, il 13,3% con salmeterolo, il 18,3% con FP ed il 19,6% con salmeterolo/FP

(Hazard Ratio per salmeterolo/FP vs placebo: 1,64; IC 95%: da 1,33 a 2,01; $p < 0,001$). Non vi è stato un aumento nelle morti correlate a polmonite; i decessi durante il trattamento che sono stati aggiudicati come principalmente dovuti a polmonite erano 7 con placebo, 9 con salmeterolo, 13 con FP e 8 con salmeterolo/FP. Non è stata osservata una differenza significativa nella probabilità di fratture ossee (5,1% con placebo, 5,1% con salmeterolo, 5,4% con FP e 6,3% con salmeterolo/FP; l'Hazard Ratio per salmeterolo/FP vs placebo è: 1,22; 95% IC: da 0,87 a 1,72; $p = 0,248$).

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

Gli studi replicativi SCO40043 e SCO100250 randomizzati, in doppio cieco, per gruppi paralleli hanno confrontato l'effetto di salmeterolo/FP 50/250 microgrammi due volte al giorno (una dose non autorizzata per il trattamento della BPCO nell'Unione Europea) con salmeterolo 50 microgrammi due volte al giorno nella incidenza annuale di riacutizzazioni moderate/gravi in soggetti con BPCO con FEV₁ inferiore del 50% del normale previsto e un'anamnesi di riacutizzazioni. Le riacutizzazioni moderate/gravi erano definite come peggioramento dei sintomi che richiedevano un trattamento con corticosteroidi orali e/o antibiotici o ospedalizzazione del paziente.

Gli studi avevano un periodo di run-in di 4 settimane durante il quale tutti i soggetti ricevevano in aperto salmeterolo/FP 50/250 per standardizzare la terapia farmacologica per la BPCO e stabilizzare la malattia prima della randomizzazione al trattamento in cieco per il periodo di 52 settimane. I soggetti sono stati randomizzati nel rapporto 1:1 a salmeterolo/FP 50/250 (totale ITT n=776) o salmeterolo (totale ITT n=778). Prima del periodo di run-in, i soggetti hanno sospeso l'uso dei trattamenti precedenti per la BPCO eccetto i broncodilatatori a breve durata d'azione. Durante il periodo di trattamento non era permesso l'uso contemporaneo di broncodilatatori inalatori a lunga durata d'azione (β_2 -agonisti e anticolinergici), medicinali di combinazione ipratropio/salbutamolo, β_2 -agonisti orali e preparazioni a base di teofillina. Era permesso l'uso di corticosteroidi orali e antibiotici per il trattamento acuto delle riacutizzazioni di BPCO in base a specifiche linee guida d'uso. I soggetti hanno utilizzato il salbutamolo al bisogno nel corso degli studi.

I risultati di entrambi gli studi hanno mostrato che il trattamento con salmeterolo/FP 50/250 ha comportato una incidenza annuale di riacutizzazioni di BPCO moderate/gravi significativamente inferiore a salmeterolo (SCO40043: 1,06 e 1,53 per soggetto all'anno, rispettivamente, rapporto di incidenza di 0,70; 95% IC: da 0,58 a 0,83; $p < 0,001$; SCO100250: 1,10 e 1,59 per soggetto all'anno, rispettivamente, rapporto di incidenza di 0,70; 95% IC: da 0,58 a 0,83; $p < 0,001$). Le evidenze ottenute dalle misurazioni secondarie di efficacia (tempo alla prima riacutizzazione moderata/grave, incidenza annuale di riacutizzazioni che richiedevano corticosteroidi orali, e FEV₁ mattutino (AM) pre-dosaggio) erano in modo significativo a favore di salmeterolo/FP50/250 microgrammi due volte al giorno rispetto a salmeterolo. I profili degli eventi avversi sono stati simili con l'eccezione di una incidenza maggiore di polmoniti e di effetti indesiderati locali noti (candidiasi edisfonia) nel gruppo

trattato con salmeterolo/FP 50/250 microgrammi due volte al giorno in confronto al gruppo trattato con salmeterolo. Gli eventi correlati alla polmonite sono stati riportati per 55 soggetti (7%) nel gruppo trattato con salmeterolo/FP 50/250 microgrammi due volte al giorno e per 25 soggetti (3%) nel gruppo trattato con salmeterolo. L'aumentata incidenza di polmoniti riportata con salmeterolo/FP 50/250 microgrammi due volte al giorno sembra essere di grandezza simile a quella riportata a seguito del trattamento con salmeterolo/FP50/500 microgrammi due volte al giorno nello studio TORCH.

5.2 Proprietà farmacocinetiche

Ai fini delle valutazioni di farmacocinetica ciascun componente può essere considerato separatamente.

Salmeterolo:

Il salmeterolo agisce localmente nel polmone, pertanto i livelli plasmatici non sono indicativi dell'effetto terapeutico. Inoltre sono disponibili solo dati limitati sulla farmacocinetica del salmeterolo in conseguenza della difficoltà tecnica di analizzare il farmaco nel plasma causata 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 dose singola di fluticasone propionato somministrato per via inalatoria in volontari sani varia approssimativamente fra il 5 e l'11% della dose nominale in base al tipo di erogatore impiegato per l'inalazione. Nei pazienti affetti da asma o 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, che determinano una disponibilità orale inferiore all'1%. Si verifica un incremento lineare nell'esposizione sistemica in rapporto all'aumento della dose inalata.

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

Il legame con le proteine plasmatiche è del 91%.

Il fluticasone propionato viene eliminato molto rapidamente dalla circolazione sistemica, principalmente mediante metabolismo in un metabolita acido carbossilico inattivo, ad opera

dell'enzima CYP3A4 del citocromo P450. Sono stati rilevati nelle feci anche 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.

Agenzia Italiana del Farmaco

5.3 Dati preclinici di sicurezza

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

Negli studi sulla riproduzione animale, i glucocorticoidi hanno mostrato di indurre malformazioni (palatoschisi, malformazioni scheletriche). Tuttavia, questi risultati sperimentali nell'animale non sembrano avere rilevanza per quanto riguarda la somministrazione nell'uomo alle dosi raccomandate. Gli studi nell'animale con salmeterolo xinafoato hanno dimostrato 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 l'aumento dell'incidenza di trasposizione dell'arteria ombelicale e di incompleta ossificazione dell'osso occipitale.

6. INFORMAZIONI FARMACEUTICHE

6.1 Elenco degli eccipienti

Lattosio monoidrato.

6.2 Incompatibilità

Non pertinente.

6.3 Periodo di validità

2 anni.

Periodo di validità dopo prima apertura: 30 giorni.

6.4 Precauzioni particolari per la conservazione

Tenere la copertura ben chiusa per proteggere il medicinale dall'umidità.

6.5 Natura e contenuto del contenitore

Ogni astuccio di cartone contiene un inalatore PulmoJet con 60 inalazioni. Il corpo dell'inalatore è grigio e bianco con una base e un boccaglio grigi, una copertura bianca e un fondo di colore porpora o grigio ed è costituito da 6 materiali plastici diversi: polipropilene/ polietilene/ acrilonitrile butadiene stirene/ elastomero termoplastico/ polibutilene tereftalato e silicone.

6.6 Precauzioni particolari per lo smaltimento e la manipolazione

21

21/22

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

Zentiva Italia S.r.l. - Viale L. Bodio, 37/b - 20158 Milano

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

043468014 - "50 microgrammi/500 microgrammi/dose polvere per inalazione" 1 inalatore PULMOJET multidose in PP/PE/ABS/PBT/TE/SI da 60 erogazioni.

9. DATA DI PRIMA AUTORIZZAZIONE/RINNOVO DELL'AUTORIZZAZIONE

10. DATA DI REVISIONE DEL TESTO: