



## RIASSUNTO DELLE CARATTERISTICHE DEL PRODOTTO

### 1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE

SALMETEROLO E FLUTICASONE DOC Generici 50 microgrammi/ 500 microgrammi/ dose di polvere per inalazione in contenitore monodose.

### 2. COMPOSIZIONE QUALITATIVA E QUANTITATIVA

Ogni singola inalazione fornisce una dose rilasciata (dose che fuoriesce dal boccaglio) di 47 microgrammi di salmeterolo (come salmeterolo xinafoato) e 460 microgrammi di fluticasone propionato. Ciò corrisponde a una quantità in contenitore monodose di 50 microgrammi di salmeterolo (come salmeterolo xinafoato) e 500 microgrammi di fluticasone propionato.

#### Eccipiente(i) con effetti noti:

Ogni dose rilasciata contiene fino a 13,3 milligrammi di lattosio.

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

### 3. FORMA FARMACEUTICA

Polvere per inalazione, in contenitore monodose.

Inalatore in plastica modellata contenente un blister con foglio di alluminio laminato da 60 dosi.

### 4. INFORMAZIONI CLINICHE

#### 4.1 Indicazioni terapeutiche

##### Asma

SALMETEROLO E FLUTICASONE DOC Generici è indicato esclusivamente per il trattamento dell'asma grave negli adulti e negli adolescenti di 12 anni o età superiore.

SALMETEROLO E FLUTICASONE DOC Generici è indicato per il trattamento regolare di pazienti con asma **grave** quando l'uso di un medicinale di associazione ( $\beta$ 2-agonista a lunga durata d'azione e corticosteroide per via inalatoria) è appropriato:

- pazienti non adeguatamente controllati con corticosteroidi a basso dosaggio in associazione oppure
- pazienti già adeguatamente controllati con corticosteroidi ad alto dosaggio per via inalatoria e  $\beta$ 2-agonisti a lunga durata d'azione.

##### Broncopneumopatia cronica ostruttiva (BPCO)

SALMETEROLO E FLUTICASONE DOC Generici è indicato per il trattamento sintomatico di pazienti con BPCO con FEV<sub>1</sub> <60% del normale predetto (pre-broncodilatatore) con anamnesi di riacutizzazioni e sintomatologia significative, nonostante la terapia regolare con broncodilatatori.

#### 4.2 Posologia e modo di somministrazione

SALMETEROLO E FLUTICASONE DOC Generici è indicato negli adulti e adolescenti di età uguale o superiore ai 12 anni.

SALMETEROLO E FLUTICASONE DOC Generici non è indicato nei bambini di età inferiore ai 12 anni.

#### Posologia

Via di somministrazione: per uso inalatorio.

I pazienti devono essere informati che SALMETEROLO E FLUTICASONE DOC Generici deve essere usato ogni giorno al fine di ricavarne il miglior beneficio, anche quando non presentano sintomi.

I pazienti devono essere controllati regolarmente da un medico, in modo da garantire che il dosaggio di SALMETEROLO E FLUTICASONE DOC Generici assunto rimanga ottimale e venga modificato solo su indicazione medica. **La dose deve essere titolata alla dose più bassa alla quale viene mantenuto un efficace controllo dei sintomi.**

**Nota:** SALMETEROLO E FLUTICASONE DOC Generici è disponibile in commercio in un unico dosaggio, ovvero salmeterolo/ fluticasone 50 mcg / 500 mcg. Non è disponibile nei due dosaggi minori (salmeterolo/ fluticasone 50/250 e 50/100 mcg).

Questi dosaggi sono disponibili per altri prodotti simili in associazione fissa contenenti questi due principi attivi e attualmente disponibili sul mercato.

Per cui, quando è opportuno titolare la dose ad un dosaggio inferiore non disponibile per SALMETEROLO E FLUTICASONE DOC Generici, occorre passare ad una combinazione a dose fissa di salmeterolo e fluticasone propionato alternativa contenente una dose inferiore del corticosteroide da inalare.

Non utilizzare SALMETEROLO E FLUTICASONE DOC Generici in pazienti con asma lieve o moderata, per i quali potrebbe essere richiesta una dose inferiore di corticosteroide da inalare, somministrato da solo o in associazione ad un  $\beta$ 2-agonista a lunga durata d'azione.

I pazienti devono ricevere il dosaggio di un prodotto in associazione contenente la dose di fluticasone propionato appropriata alla gravità della loro patologia. SALMETEROLO E FLUTICASONE DOC Generici è appropriato per il trattamento dei pazienti con asma grave. Se un paziente richiede un dosaggio al di fuori del regime raccomandato, devono essere prescritte le dosi appropriate del  $\beta$ 2-agonista e/o del corticosteroide.

#### **Dosi raccomandate:**

##### Asma

*Adulti ed adolescenti di 12 anni di età e oltre:*

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

Una volta raggiunto il controllo dell'asma il trattamento deve essere rivalutato e deve essere considerata l'opportunità di passare a una combinazione di una dose inferiore del corticosteroide inalatorio/  $\beta$ -agonisti a lunga durata d'azione o al solo corticosteroide inalatorio.

Non è stato dimostrato un evidente beneficio in confronto alla sola terapia con fluticasone propionato somministrato per via inalatoria, impiegato come terapia iniziale di mantenimento quando uno o due dei criteri di gravità non sono soddisfatti. In generale, i corticosteroidi inalatori rimangono il trattamento di prima linea per gran parte dei pazienti.

SALMETEROLO E FLUTICASONE DOC Generici non è indicato nel trattamento iniziale dell'asma lieve o moderata.

SALMETEROLO E FLUTICASONE DOC Generici è indicato esclusivamente nel trattamento dei pazienti con asma grave. Non deve essere utilizzato nel trattamento dei pazienti con asma lieve o moderata o nell'avvio della terapia nei pazienti con asma grave, a meno che non sia stata stabilita in precedenza la necessità di una dose così elevata di corticosteroide in associazione ad un  $\beta$ 2-agonista a lunga durata.

SALMETEROLO E FLUTICASONE DOC Generici non è indicato per il trattamento dell'asma quando una combinazione a dose fissa di salmeterolo e fluticasone è necessaria per la prima volta. I pazienti devono iniziare la terapia con una combinazione a dose fissa comprendente una dose inferiore del corticosteroide e in seguito aumentarla gradualmente fino a raggiungere il controllo dell'asma. Una volta che il controllo dell'asma è stato raggiunto, i pazienti devono essere controllati regolarmente e la dose del corticosteroide inalatorio dovrà essere ridotta gradualmente in modo appropriato a mantenere il controllo della malattia.

##### Popolazione pediatrica

###### Bambini:

I dati disponibili sono limitati. Non è possibile indicare una posologia per bambini di età inferiore ai 12 anni.

##### BPCO

###### Adulti

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

###### Categorie particolari di pazienti

Non è necessario aggiustare la dose per i pazienti anziani o per quelli con danno renale.

Non sono disponibili dati sull'uso di SALMETEROLO E FLUTICASONE DOC Generici nei pazienti con insufficienza epatica.

**Modo di somministrazione:** per via inalatoria.

###### Istruzioni per l'uso dell'inalatore

Il dispositivo viene aperto e caricato facendo scorrere la leva. Il boccaglio va collocato nella bocca e le labbra chiuse intorno ad esso. La dose può essere quindi inalata e dopodiché il dispositivo chiuso.

#### **4.3 Controindicazioni**

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

#### **4.4 Avvertenze speciali e precauzioni d'impiego**

##### Peggioramento della malattia

SALMETEROLO E FLUTICASONE DOC Generici è indicato esclusivamente per l'uso nei pazienti con asma grave. Non deve essere utilizzato per il trattamento dei sintomi acuti dell'asma, per cui è necessario un broncodilatatore ad azione rapida e breve. I pazienti devono essere avvertiti di avere sempre a disposizione il loro inalatore da utilizzare per la risoluzione di un attacco acuto di asma.

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

Nel corso della terapia con SALMETEROLO E FLUTICASONE DOC Generici, possono manifestarsi effetti avversi gravi correlati all'asma ed episodi di riacutizzazione. Deve essere richiesto ai pazienti di proseguire il trattamento, ma devono essere informati di rivolgersi al medico se i sintomi dell'asma persistono o peggiorano dopo l'inizio della terapia con SALMETEROLO E FLUTICASONE DOC Generici.

La necessità di aumentare l'uso di farmaci sintomatici (broncodilatatori a breve durata d'azione) o una risposta ridotta ai medicinali sintomatici indicano un peggioramento del controllo dell'asma, per cui i pazienti devono essere sottoposti a controllo medico.

Un peggioramento improvviso e progressivo del controllo dell'asma è potenzialmente fatale, e il paziente deve essere sottoposto urgentemente a controllo medico. Dovrà essere in considerazione l'incremento della terapia con corticosteroidi.

Una volta che i sintomi dell'asma sono sotto controllo, si può considerare una graduale riduzione della dose del corticosteroide inalatorio e quindi passare ad una combinazione a dose fissa alternativa di salmeterolo e fluticasone propionato contenente una dose ridotta di corticosteroide inalatorio. È importante visitare regolarmente i pazienti dopo la riduzione della dose. Deve essere utilizzata la dose più bassa di corticosteroide inalatorio.

Nei pazienti con BPCO che manifestano riacutizzazioni è generalmente indicato un trattamento con corticosteroidi sistemici, per cui i pazienti devono essere avvisati di rivolgersi al medico se i sintomi peggiorano con SALMETEROLO E FLUTICASONE DOC Generici.

A causa del rischio di riacutizzazione, la terapia con SALMETEROLO E FLUTICASONE DOC Generici non deve essere interrotta improvvisamente nei pazienti asmatici. Ridurre progressivamente il trattamento sotto la supervisione del medico.

Nei pazienti con BPCO l'interruzione della terapia può anche essere associata ad uno scompenso sintomatico e deve essere seguita dal medico.

Come per tutti i farmaci inalatori contenenti corticosteroidi, SALMETEROLO E FLUTICASONE DOC Generici deve essere somministrato con cautela nei pazienti con tubercolosi polmonare attiva o quiescente e infezioni fungine, virali o di altro tipo delle vie respiratorie. Se indicato, deve essere avviata tempestivamente una terapia appropriata.

#### Effetti cardiovascolari

Raramente, SALMETEROLO E FLUTICASONE DOC Generici può provocare aritmie cardiache, quali tachicardia sopraventricolare, extrasistoli e fibrillazione atriale e una lieve riduzione transitoria nei livelli di potassio sierico a dosi terapeutiche elevate. SALMETEROLO E FLUTICASONE DOC Generici deve essere usato con prudenza nei pazienti con disturbi cardiovascolari gravi o anomalie del ritmo cardiaco e nei pazienti con diabete mellito, tireotossicosi, ipokaliemia non corretta o nei pazienti con predisposizione a bassi livelli sierici di potassio.

#### Iperglicemia

Molto raramente sono stati segnalati casi di aumento dei livelli glicemici (vedere paragrafo 4.8) e ciò deve essere preso in considerazione quando si prescrive il farmaco a pazienti con anamnesi di diabete mellito.

#### Broncospasmo paradossso

Come con le altre terapie inalatorie, si può verificare un broncospasmo paradossso con un aumento improvviso del respiro sibilante e affannoso dopo la somministrazione. Il broncospasmo paradossso risponde ad un broncodilatatore ad azione rapida e deve essere trattato immediatamente.

SALMETEROLO E FLUTICASONE DOC Generici deve essere interrotto prontamente, il paziente deve essere valutato e, se necessario, avviare una terapia alternativa

Sono stati segnalati gli effetti farmacologici degli  $\beta_2$ -agonisti, quali tremore, palpitazioni e mal di testa, che però tendono ad essere transitori e si riducono nel corso di una terapia regolare.

#### Eccipienti

SALMETEROLO E FLUTICASONE DOC Generici contiene lattosio fino a 13,3 milligrammi /dose. Tale quantità non causa generalmente dei problemi negli individui intolleranti al lattosio.

#### Effetti sistemici dei corticosteroidi

Gli effetti sistemici si possono verificare con qualsiasi corticosteroide inalatorio, soprattutto a dosi elevate prescritte per lunghi periodi. Questi effetti si verificano con maggiore probabilità che con i corticosteroidi orali. I possibili effetti sistemici includono la sindrome di Cushing, aspetto Cushingoide, soppressione surrenalica, diminuzione della densità minerale ossea, cataratta e glaucoma e, più raramente, una serie di effetti psicologici o comportamentali, tra cui iperattività psicomotoria, disturbi del sonno, ansia, depressione o aggressività (soprattutto negli adolescenti) (per informazioni sugli effetti sistemici dei corticosteroidi inalatori negli adolescenti, vedere il sottoparagrafo "Popolazione pediatrica").

**È quindi importante che i pazienti vengano visitati regolarmente e che la dose del corticosteroide inalatorio venga ridotta alla dose più bassa che consente di mantenere un efficace controllo dell'asma.**

Il trattamento prolungato dei pazienti con dosi elevate di corticosteroidi inalatori può causare la soppressione surrenalica e una crisi surrenalica acuta. Casi molto rari di soppressione surrenalica e crisi surrenalica acuta sono stati descritti anche con dosi di fluticasone propionato comprese tra 500 e meno di 1.000 microgrammi. Le situazioni che potrebbero potenzialmente innescare una crisi surrenalica acuta comprendono traumi, interventi chirurgici, infezioni o qualsiasi rapida riduzione della dose. I sintomi sono solitamente vaghi e possono includere anoressia, dolore addominale, perdita di peso, stanchezza, mal di testa, nausea, vomito, ipotensione, ridotto livello di coscienza, ipoglicemia e convulsioni. Si dovrà considerare una terapia aggiuntiva con corticosteroidi sistemici nei periodi di stress o nel caso di interventi chirurgici elettivi.

I vantaggi della terapia con fluticasone propionato inalatorio dovrebbero ridurre al minimo la necessità di steroidi orali, ma i pazienti provenienti da un trattamento con steroidi orali possono ancora essere a rischio di compromissione della riserva surrenalica per un tempo considerevole. Per cui, questi pazienti devono essere trattati con attenzione speciale e la funzione adrenocorticale deve essere controllata regolarmente. Anche i pazienti che in passato hanno necessitato una

terapia corticosteroide di emergenza con dosi elevate possono essere a rischio. Questa possibilità di compromissione residua deve essere sempre considerata in situazioni di emergenza ed elettive che probabilmente generano stress, e va considerato un trattamento idoneo con corticosteroidi. Prima degli interventi elettivi, l'entità della compromissione surrenale potrà richiedere una valutazione specialistica.

Ritonavir può aumentare considerevolmente la concentrazione di fluticasone propionato nel plasma.

Per cui, sarà necessario evitare l'uso concomitante, a meno che il potenziale beneficio per il paziente non superi il rischio di effetti indesiderati del corticosteroide sistemico. Vi è anche un maggiore rischio di effetti indesiderati sistemici nella concomitanza di fluticasone propionato e altri potenti inibitori del CYP3A (vedere paragrafo 4.5)

#### La polmonite nei pazienti con BPCO

Un aumento dell'incidenza di polmonite, tra cui la polmonite che richiede il ricovero in ospedale, è stata osservata nei pazienti con BPCO soggetti a terapia con corticosteroidi inalatori. Vi è qualche evidenza di un rischio maggiore di polmonite con l'aumento della dose di steroidi, ma ciò non è stato dimostrato in maniera conclusiva da tutti gli studi.

Non c'è evidenza clinica conclusiva delle differenze di 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, perché le caratteristiche cliniche di queste infezioni si sovrappongono ai sintomi delle riacutizzazioni di BPCO.

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

I dati provenienti da un ampio studio clinico (SMART - Salmeterol Multi-Center Asthma Research Trial) indicano che i pazienti afroamericani presentano un rischio maggiore di gravi eventi di natura respiratoria o decesso con l'uso di salmeterolo rispetto al placebo (vedere paragrafo 5.1). Non è noto se ciò sia attribuibile a fattori farmacogenetici o altri fattori. Ai pazienti di origine africana nera o afro-caribica deve essere chiesto di continuare il trattamento, ma di rivolgersi al medico, se i sintomi dell'asma rimangono incontrollati o peggiorano con l'uso di SALMETEROLO E FLUTICASONE DOC Generici.

#### Interazione con potenti inibitori del CYP3A4

L'uso concomitante di ketoconazolo sistemico aumenta significativamente l'esposizione sistemica al salmeterolo. Ciò può comportare un incremento dell'incidenza di effetti sistemici (ad es. prolungamento dell'intervallo QTc e palpitazioni). Il trattamento concomitante con ketoconazolo o altri potenti inibitori del CYP3A4 deve essere quindi evitato, a meno che i vantaggi non superino il rischio potenzialmente aumentato di effetti indesiderati sistemici del trattamento con salmeterolo (vedere paragrafo 4.5).

#### Disturbi visivi

Con l'uso di corticosteroidi sistemici e topici possono essere segnalati disturbi visivi. Se un paziente manifesta sintomi come visione offuscata o altri disturbi visivi, sarà necessario considerare il rinvio a un oculista per la valutazione delle possibili cause, che possono includere cataratta, glaucoma o rare patologie, quali corioretinopatia sierosa centrale (CSCR), riferiti in seguito all'uso di corticosteroidi sistemici e topici.

#### Popolazione pediatrica

Gli adolescenti di età inferiore ai 16 anni che assumono dosi elevate di fluticasone propionato (generalmente  $\geq 1000$  microgrammi/die) possono essere esposti ad un rischio particolare. Con dosi elevate assunte per lunghi periodi di tempo, si possono manifestare effetti sistemici, tra cui la sindrome di Cushing, manifestazioni cushingoidi, soppressione surrenalica, crisi surrenalica acuta e rallentamento della crescita negli adolescenti e più raramente, una serie di effetti psicologici o comportamentali, quali iperattività psicomotoria, disturbi del sonno, ansia, depressione o aggressione. Si dovrà considerare il rinvio del paziente adolescente ad uno specialista pediatrico dell'apparato respiratorio.

Si consiglia di controllare regolarmente l'altezza degli adolescenti soggetti ad una terapia prolungata con corticosteroidi inalatori. **La dose del corticosteroide inalato va ridotta alla dose più bassa efficace per mantenere il controllo effettivo dell'asma.**

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

I bloccanti  $\beta$ -adrenergici possono ridurre o antagonizzare l'effetto di salmeterolo. I  $\beta$ -bloccanti sia non selettivi che selettivi devono essere evitati, a meno che non vi siano dei motivi validi per utilizzarli. Il trattamento con  $\beta$ 2-agonisti può potenzialmente provocare l'ipokaliemia grave. Si consiglia particolare cautela con l'asma acuta grave, perché questo effetto può essere potenziato dalla terapia concomitante con i derivati xantini, gli steroidi e i diuretici.

L'uso associato di altri medicinali contenenti  $\beta$ -adrenergici può avere un effetto potenzialmente additivo.

#### **Fluticasone propionato**

In condizioni normali, le concentrazioni di fluticasone propionato nel plasma in seguito alla somministrazione per via inalatoria sono basse, a causa dell'esteso metabolismo di primo passaggio e dell'elevata clearance sistemica mediata dal citocromo P450 3A4 a livello intestinale ed epatico. Per cui, le interazioni farmacologiche clinicamente significative mediate da fluticasone propionato sono improbabili.

In uno studio d'interazione condotto su soggetti sani trattati con fluticasone propionato intranasale, ritonavir (un inibitore molto potente del citocromo P450 3A4) 100 mg b.i.d. ha aumentato di diverse centinaia di volte le concentrazioni plasmatiche di fluticasone propionato nel plasma, con conseguente riduzione marcata delle concentrazioni sieriche di cortisolo. Per fluticasone propionato inalatorio non sono disponibili informazioni su questa interazione, ma si prevede un forte aumento dei livelli plasmatici di fluticasone propionato. Sono stati osservati casi di sindrome di Cushing e soppressione surrenalica. La concomitanza deve essere evitata, a meno che il beneficio non superi l'aumentato rischio di effetti indesiderati sistemici del glucocorticoide.

In un studio piccolo condotto su volontari sani, il ketoconazolo, un inibitore leggermente meno potente del CYP3A, ha incrementato del 150% l'esposizione al fluticasone propionato dopo una singola inalazione. Ciò ha comportato una riduzione più ampia del cortisolo nel plasma rispetto al solo fluticasone propionato. Si prevede che anche il trattamento concomitante con altri inibitori potenti del CYP3A, quali itraconazolo, e inibitori moderati di CYP3A, quali eritromicina, aumenti l'esposizione sistemica al fluticasone propionato e il rischio di effetti indesiderati sistemici. Si raccomanda cautela e di evitare possibilmente una terapia a lungo termine con questi farmaci.

## **Salmeterolo**

### **Potenti inibitori del CYP3A4**

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

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

Si dovrà evitare la somministrazione concomitante di ketoconazolo, a meno che i benefici non superino il rischio potenzialmente aumentato degli effetti sistemici della terapia con salmeterolo. Un rischio simile di interazione con altri potenti inibitori del CYP3A4 è probabile (ad es. itraconazolo, telltromicina, ritonavir).

### **Inibitori moderati del CYP 3A4**

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

## **4.6 Fertilità, gravidanza e allattamento**

### **Gravidanza**

Una quantità moderata di dati sulle donne in gravidanza (tra 300 e 1.000 gravidanze esposte) indica che il salmeterolo e il fluticasone propionato non causano malformazioni o tossicità fetale/ neonatale. Gli studi sugli animali mostrano una tossicità riproduttiva dopo la somministrazione di agonisti dei  $\beta$ 2-adrenorecettori e glucocorticosteroidi (vedere paragrafo 5.3).

La somministrazione di SALMETEROLO E FLUTICASONE DOC Generici a donne in gravidanza deve essere considerata solo se il beneficio previsto per la madre supera qualsiasi possibile rischio per il feto.

Nel trattamento delle donne in gravidanza dovrà essere somministrata la più bassa dose efficace di fluticasone propionato che consente di mantenere un controllo appropriato dell'asma.

### **Allattamento**

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

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

Non si può escludere il rischio per i neonati/ lattanti allattati al seno. Deve essere presa la decisione se interrompere l'allattamento o interrompere la terapia con SALMETEROLO E FLUTICASONE DOC Generici, tenendo conto del beneficio dell'allattamento per il bambino e quello della terapia per la madre.

### **Fertilità**

Non esistono dati relativi all'uomo. Tuttavia, gli studi sugli animali non mostrano effetti del salmeterolo o del fluticasone propionato sulla fertilità.

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

SALMETEROLO E FLUTICASONE DOC Generici non altera o altera in maniera trascurabile la capacità di guidare veicoli e di usare macchinari.

## **4.8 Effetti indesiderati**

Poiché SALMETEROLO E FLUTICASONE DOC Generici contiene salmeterolo e fluticasone propionato, si prevedono eventi avversi dello stesso tipo e della gravità di quelli associati ad ognuno dei principi attivi. Non vi è alcuna incidenza di eventi avversi aggiuntivi in seguito alla somministrazione concomitante dei due composti.

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

Classificazione per sistemi e organi	Effetto indesiderato	Frequenza
Infezioni ed infestazioni	Candidiasi della bocca e della gola Polmonite (nei pazienti con BPCO) Bronchite Candidiasi esofagea	Comune Comune <sup>1, 3, 5</sup> Comune <sup>1, 3</sup> Raro
Disturbi del sistema immunitario	Reazioni di ipersensibilità con le seguenti manifestazioni: Reazioni cutanee di ipersensibilità Angioedema (soprattutto edema facciale e orofaringeo) Sintomi respiratori (dispnea) Sintomi respiratori (broncospasmo) Reazioni anafilattiche incluso shock anafilattico	Non comune Raro Non comune Raro Raro
Disturbi endocrini	Sindrome di Cushing, manifestazioni cushingoidi, soppressione surrenale, ritardo di crescita negli adolescenti, ridotta densità minerale ossea	Raro <sup>4</sup>
Disturbi del metabolismo e della nutrizione	Ipokaliemia Iperglicemia	Comune <sup>3</sup> Non comune <sup>4</sup>
Disturbi psichiatrici	Ansia Disturbi del sonno Alterazioni comportamentali comprendenti iperattività psicomotoria e irritabilità (prevalentemente negli adolescenti) Depressione, aggressione (prevalentemente negli adolescenti)	Non comune Non comune Raro  Non noto
Disturbi del sistema nervoso	Mal di testa Tremori	Molto comune <sup>1</sup> Non comune
Disturbi dell'occhio	Cataratta Glaucoma Visione offuscata	Non comune Raro <sup>4</sup> Non noto <sup>4</sup>
Disturbi cardiaci	Palpitazioni Tachicardia Aritmie cardiache (inclusi tachicardia sopraventricolare ed extrasistoli). Fibrillazione atriale Angina pectoris	Non comune Non comune Raro Non comune Non comune
Disturbi respiratori, toracici e mediastinici	Nasofaringite Irritazione della gola Raucedine/disfonia Sinusite Broncospasmo paradossale	Molto comune <sup>2, 3</sup> Comune Comune Comune <sup>1, 3</sup> Raro <sup>4</sup>
Disturbi della cute e del tessuto sottocutaneo	Contusioni	Comune <sup>1, 3</sup>
Disturbi del sistema muscoloscheletrico e del tessuto connettivo	Crampi muscolari Fratture traumatiche Artralgia Mialgia	Comune Comune <sup>1, 3</sup> Comune Comune

<sup>1</sup> Segnalato comunemente con placebo

<sup>2</sup> Segnalato molto comunemente con placebo

<sup>3</sup> Segnalato nel corso di 3 anni durante uno studio sulla BPCO

<sup>4</sup> Vedere paragrafo 4.4

<sup>5</sup> Vedere paragrafo 5.1

#### Descrizione di reazioni avverse selezionate

Sono stati segnalati gli effetti farmacologici secondari del trattamento con  $\beta_2$ -agonisti, quali tremore, palpitazioni e cefalea, che però tendono ad essere transitori e si riducono nel corso di una terapia regolare.

Come per le altre terapie inalatorie, in seguito alla somministrazione si può verificare un broncospasmo paradossale, con un aumento immediato del respiro sibilante e della dispnea. Il broncospasmo paradossale risponde ad un broncodilatatore ad azione rapida e deve essere trattato immediatamente. Interrompere SALMETEROLO E FLUTICASONE DOC Generici immediatamente, valutare il paziente e, se necessario, avviare una terapia alternativa.

Considerata la presenza di fluticasone propionato, in alcuni pazienti si può manifestare raucedine e candidiasi (mughetto) della bocca, della gola e raramente dell'esofago. La raucedine e l'incidenza della candidiasi possono essere ridotte risciacquando la bocca con acqua e/o lavandosi i denti dopo l'uso del farmaco. La candidiasi sintomatica della bocca e della gola può essere trattata con una terapia antifungina topica e proseguire la terapia con salmeterolo/fluticasone.

#### Popolazione pediatrica

I possibili effetti sistemici negli adolescenti comprendono la sindrome di Cushing, manifestazioni cushingoidi, soppressione surrenalica e rallentamento della crescita negli adolescenti (vedere paragrafo 4.4). Gli adolescenti possono anche manifestare ansia, disturbi del sonno e alterazioni comportamentali, quali iperattività e irritabilità

#### Segnalazione delle reazioni avverse sospette

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

### **4.9 Sovradosaggio**

Non sono disponibili dati provenienti da studi clinici sul sovradosaggio con salmeterolo/ fluticasone, tuttavia di seguito vengono riportati i dati relativi al sovradosaggio di entrambi i farmaci:

I segni e i sintomi del sovradosaggio di salmeterolo sono capogiro, aumento della pressione sistolica, tremore, mal di testa e tachicardia. Se è necessario interrompere la terapia con SALMETEROLO E FLUTICASONE DOC Generici a causa di un sovradosaggio del  $\beta$ -agonista contenuto nel farmaco, dovrà essere considerata una terapia steroidea sostitutiva appropriata. Inoltre, si potrà manifestare ipokaliemia e sarà necessario monitorare i livelli sierici di potassio. Si dovrà considerare una terapia sostitutiva del potassio.

**Sovradosaggio acuto:** l'inalazione acuta di dosi di fluticasone propionato superiori a quelle raccomandate può comportare una temporanea soppressione della funzione surrenalica. Non sono necessarie misure di emergenza, poiché la funzione surrenalica ritorna normale dopo alcuni giorni, come verificato dalle analisi di valutazione del cortisolo plasmatico.

**Sovradosaggio cronico del fluticasone propionato inalatorio:** bisogna monitorare la riserva surrenalica e può essere necessario il trattamento con un corticosteroide sistemico. In seguito alla stabilizzazione, la terapia deve proseguire con un corticosteroide inalatorio alla dose raccomandata. Vedere paragrafo 4.4: "Rischio di soppressione della funzione surrenalica".

Nei casi di sovradosaggio acuto e cronico di fluticasone propionato, continuare la terapia con SALMETEROLO E FLUTICASONE DOC Generici con una dose adatta a mantenere il controllo dei sintomi.

## **5. PROPRIETÀ FARMACOLOGICHE**

### **5.1 Proprietà farmacodinamiche**

Categoria farmacoterapeutica: farmaci adrenergici in associazione con corticosteroidi o altri farmaci, esclusi anticolinergici, codice ATC: R03AK06

#### Meccanismo d'azione ed effetti farmacodinamici

SALMETEROLO E FLUTICASONE DOC Generici contiene salmeterolo e fluticasone propionato, che presentano diversi modi d'azione.

Il rispettivo meccanismo d'azione di entrambi i farmaci viene discusso di seguito:

#### *Salmeterolo:*

Il salmeterolo è un agonista selettivo dei  $\beta_2$ -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 durata, fino a 12 ore, rispetto a quella ottenuta con le dosi raccomandate dei  $\beta_2$ -agonisti tradizionali a breve durata d'azione.

#### *Fluticasone propionato:*

Il fluticasone propionato somministrato per via inalatoria alle dosi raccomandate esercita un'azione antinfiammatoria glucocorticoidica nei polmoni, con conseguente riduzione dei sintomi e delle riacutizzazioni dell'asma e meno effetti indesiderati rispetto a quelli osservati con la somministrazione sistemica dei corticosteroidi.

#### Efficacia e sicurezza clinica

##### Studi clinici sull'asma con salmeterolo e fluticasone propionato

Uno studio di dodici mesi (GOAL - Gaining Optimal Asthma Control), condotto su 3.416 pazienti adulti e adolescenti con asma persistente, ha comparato la sicurezza e l'efficacia del salmeterolo e del fluticasone propionato con il solo corticosteroide inalatorio (fluticasone propionato) per stabilire se gli obiettivi della gestione dell'asma erano raggiungibili. Il trattamento è stato aumentato ogni 12 settimane fino al raggiungimento del **\*\*controllo totale** o della dose massima del farmaco dello studio. GOAL ha dimostrato che un numero maggiore di pazienti trattati con salmeterolo e fluticasone propionato aveva ottenuto il controllo dell'asma rispetto ai pazienti trattati solo con ICS e tale controllo era stato raggiunto con una dose inferiore di corticosteroide.

\*Un **buon controllo** dell'asma è stato ottenuto più rapidamente con salmeterolo e fluticasone propionato rispetto al solo ICS. Il periodo terapeutico necessario affinché il 50% dei soggetti raggiungesse una prima settimana individuale di **buon controllo** è stato di 16 giorni per salmeterolo e fluticasone propionato, rispetto a 37 giorni per il gruppo dell'ICS. Nel sottogruppo dei pazienti asmatici naïve agli steroidi, il tempo necessario ad ottenere una settimana con un **buon controllo**

individuale è stato di 16 giorni con il salmeterolo e il fluticasone propionato rispetto ai 23 giorni in seguito alla terapia con ICS.

I risultati complessivi dello studio hanno mostrato:

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

\* Buon controllo dell'asma: 2 giorni o meno con un punteggio dei sintomi maggiore di 1 (punteggio dei sintomi pari a 1 definito come "sintomi per un unico periodo breve durante la giornata"), uso di SABA per 2 giorni o meno e in 4 occasioni/settimana o meno, picco di flusso espiratorio mattutino previsto pari o superiore all'80%, assenza di risvegli notturni, assenza di acutizzazioni e assenza di effetti secondari che comportano una variazione della terapia.

\*\*Controllo totale dell'asma: assenza di sintomi, alcun uso di SABA, picco di flusso espiratorio mattutino previsto pari o superiore all'80%, assenza di risvegli notturni, assenza di acutizzazioni e assenza di effetti secondari che comportano una variazione della terapia.

I risultati di questo studio suggeriscono che il salmeterolo e il fluticasone propionato 50/100 microgrammi b.i.d può essere considerato come terapia di mantenimento iniziale nei pazienti con asma moderata persistente per i quali si ritiene essenziale un rapido controllo dell'asma (vedere paragrafo 4.2).

Uno studio in doppio cieco, randomizzato, a gruppi paralleli, condotto su 318 pazienti con asma persistente di età ≥18 anni, ha valutato la sicurezza e la tollerabilità della somministrazione di due inalazioni due volte al giorno (dose doppia) di salmeterolo e fluticasone propionato per due settimane. Lo studio ha dimostrato che raddoppiando le inalazioni per ogni dosaggio di salmeterolo e fluticasone propionato per un massimo di 14 giorni ha comportato un lieve aumento degli eventi avversi correlati al β-agonista (tremore: 1 paziente [1%] vs 0, palpitazioni: 6 [3%] vs 1 [<1%], crampi muscolari: 6 [3%] vs 1 [<1%]) e un'incidenza simile di eventi avversi legati al corticosteroide inalatorio (ad es. candidiasi orale: 6 [6%] vs 16 [8%], raucedine: 2 [2%] vs 4 [2%]) rispetto ad un'inalazione unica due volte al giorno. Il medico deve considerare il lieve aumento degli eventi avversi correlati al β-agonista qualora consideri di raddoppiare la dose di salmeterolo e fluticasone propionato nei pazienti adulti che necessitano una terapia aggiuntiva con corticosteroidi inalatori a breve termine (fino a 14 giorni).

#### Studi clinici sulla BPCO con salmeterolo e fluticasone propionato

Lo studio TORCH, della durata di 3 anni, a valutato l'efficacia della terapia con salmeterolo e fluticasone propionato 50/500 microgrammi b.i.d, salmeterolo 50 microgrammi b.i.d, fluticasone propionato (FP) 500 microgrammi b.i.d o placebo sulla mortalità per tutte le cause nei pazienti con BPCO. I pazienti con BPCO con un FEV<sub>1</sub> al basale (pre-broncodilatatore) <60% rispetto al valore normale previsto sono stati randomizzati al trattamento in doppio cieco. Durante lo studio, ai pazienti è stato concesso di seguire la terapia abituale per la BPCO, ad eccezione di altri corticosteroidi inalatori, broncodilatatori a lunga durata d'azione e corticosteroidi sistemici a lungo termine. La sopravvivenza a 3 anni è stata determinata per tutti i pazienti, a prescindere dall'interruzione del farmaco in studio. L'endpoint primario è stata la riduzione della mortalità per tutte le cause a 3 anni per il salmeterolo e il fluticasone propionato rispetto al placebo.

	<b>Placebo N = 1524</b>	<b>Salmeterolo 50 N = 1521</b>	<b>FP 500 N = 1534</b>	<b>Salmeterolo e fluticasone propionato 50/500 N = 1533</b>
<b>Mortalità per tutte le cause a 3 anni</b>				
Numero di decessi (%)	231 (15,2%)	205 (13,5%)	246 (16,0%)	193 (12,6%)
Rapporto di rischio rispetto al placebo (IC)	N/A	0,879 (0,73; 1,06)	1,060 (0,89; 1,27)	0,825 (0,68; 1,00)
p-value		0,180	0,525	0,052 <sup>1</sup>
Rapporto di rischio di fluticasone propionato e salmeterolo 500/50 rispetto ai componenti (IC)	N/A	0,932 (0,77; 1,13)	0,774 (0,64; 0,93)	N/A
p-value		0,481	0,007	

<sup>1</sup> P-value non significativo dopo l'aggiustamento per 2 analisi intermedie sul raffronto dell'efficacia primaria in base ad un'analisi log-rank stratificata per l'abitudine al fumo

È stata osservata una tendenza verso un miglioramento della sopravvivenza nei soggetti trattati con salmeterolo e fluticasone propionato rispetto al placebo nel corso di 3 anni, ma non ha raggiunto il livello di significatività statistica p≤0,05.

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



Il numero medio di acutizzazioni all'anno, da moderate a gravi, è stato significativamente ridotto con il salmeterolo e il fluticasone propionato (FP) rispetto al trattamento con il salmeterolo, il FP e il placebo (tasso medio nel gruppo del salmeterolo e fluticasone propionato pari allo 0,85 rispetto a allo 0,97 nel gruppo del salmeterolo, allo 0,93 nel gruppo del FP e all'1,13 nel gruppo del placebo). Questo si traduce in una riduzione del 25% della percentuale di acutizzazioni da moderate a gravi (IC 95%: da 19% a 31%;  $p<0,001$ ) rispetto al placebo, del 12% rispetto al salmeterolo (IC 95%: da 5% a 19%,  $p=0,002$ ) e del 9% rispetto al FP (IC 95%: da 1% a 16%,  $p=0,024$ ). Il salmeterolo e il FP hanno ridotto significativamente le percentuali di acutizzazioni rispetto al placebo del 15% (IC 95%: da 7% a 22%;  $p<0,001$ ) e del 18% (IC 95%: da 11% a 24%;  $p<0,001$ ) rispettivamente.

La qualità della vita correlata alla salute (HRQoL - Health Related Quality of Life), misurata attraverso il St George's Respiratory Questionnaire (SGRQ), è migliorata con tutte le terapie attive rispetto al placebo. Il miglioramento medio nel corso di tre anni per salmeterolo e 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 di -2,2 unità ( $p<0,001$ ) e rispetto al FP è stato di -1,2 unità ( $p=0,017$ ). Una riduzione di 4 unità è considerata clinicamente rilevante.

La probabilità stimata a 3 anni di contrarre la polmonite, riferita come evento avverso, è stata del 12,3% per il placebo, del 13,3% per il salmeterolo, del 18,3% per il FP e del 19,6% per il salmeterolo e fluticasone propionato (rapporto di rischio per il salmeterolo e il fluticasone propionato rispetto al placebo: 1,64, IC 95%: da 1,33 a 2,01,  $p<0,001$ ).

Non si è verificato un aumento dei decessi legati alla polmonite; i decessi dei pazienti avvenuti durante il trattamento attribuiti principalmente alla polmonite sono stati di 7 per il placebo, 9 per il salmeterolo, 13 per il FP e 8 per il salmeterolo e il fluticasone propionato. La differenza nella probabilità di fratture ossee non è stata significativa (del 5,1% per il placebo, del 5,1% per il salmeterolo, del 5,4% per il FP e del 6,3% per il salmeterolo e il fluticasone propionato; rapporto di rischio per il salmeterolo e il fluticasone propionato rispetto al placebo: 1,22, 95% IC: da 0,87 a 1,72,  $p=0,248$ ).

Gli studi clinici controllati con placebo della durata di 6 e 12 mesi hanno dimostrato che l'uso regolare di salmeterolo/fluticasone propionato 50/500 microgrammi migliora la funzione polmonare e riduce la dispnea e l'uso dei farmaci sintomatici.

Gli studi SCO40043 e SCO100250 sono stati randomizzati, in doppio cieco, a gruppi paralleli, replicati, volti a raffrontare l'effetto del salmeterolo/ fluticasone propionato 50/250 microgrammi b.i.d. (una dose non autorizzata per il trattamento della BPCO nell'Unione europea) con salmeterolo 50 microgrammi b.i.d. sulla percentuale annuale di acutizzazioni moderate/ gravi nei soggetti affetti da BPCO con FEV<sub>1</sub> previsto inferiore al 50% ed acutizzazioni all'anamnesi. Le acutizzazioni moderate/ gravi sono state definite come un peggioramento dei sintomi, per cui è stato necessario il trattamento con corticosteroidi orali e/o antibiotici o il ricovero in ospedale.

Gli studi comprendevano un periodo di run-in di 4 settimane, durante il quale tutti i soggetti hanno ricevuto salmeterolo/ FP 50/250 in aperto per standardizzare la terapia farmacologica della BPCO e stabilizzare la patologia prima della randomizzazione in cieco al farmaco dello studio per 52 settimane. I soggetti sono stati randomizzati 1:1 a salmeterolo/ FP 50/250 (ITT totale  $n=776$ ) o salmeterolo (ITT totale  $n=778$ ). Prima del periodo di run-in, i partecipanti hanno interrotto l'uso dei farmaci anti-BPCO precedenti, ad eccezione dei broncodilatatori a breve durata d'azione. L'uso concomitante di broncodilatatori a lunga durata d'azione ( $\beta_2$ -agonisti e anticolinergici) e preparati combinati con ipratropio/ salbutamolo,  $\beta_2$ -agonisti orali e preparati a base di teofillina non era consentito durante il periodo di trattamento. I corticosteroidi orali e gli antibiotici sono stati consentiti per il trattamento acuto delle acutizzazioni della BPCO secondo linee guida specifiche. I soggetti hanno usato salbutamolo in base alla necessità per tutta la durata degli studi.

I risultati di entrambi gli studi hanno dimostrato che il trattamento con salmeterolo e fluticasone propionato 50/250 ha comportato una percentuale annuale significativamente ridotta di acutizzazioni moderate/ gravi della BPCO rispetto al salmeterolo (SCO40043: rispettivamente 1,06 e 1,53 per soggetto per anno, rapporto dei tassi 0,70, IC 95%: da 0,58 a 0,83,  $p<0,001$ ; SCO100250: rispettivamente 1,10 e 1,59 per soggetto per anno, rapporto dei tassi 0,70, IC 95%: da 0,58 a 0,83,  $p<0,001$ ). I risultati relativi alle misure secondarie di efficacia (tempo alla prima acutizzazione moderata/ grave, tasso annuale di acutizzazioni richiedenti l'uso di corticosteroidi orali e FEV<sub>1</sub> mattutino pre-dose) erano significativamente a favore del salmeterolo/ fluticasone propionato 50/250 microgrammi due volte al giorno rispetto al salmeterolo. I profili degli eventi avversi erano simili, ad 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 relativi a polmonite sono stati osservati in 55 soggetti (7%) nel gruppo salmeterolo/ fluticasone propionato 50/250 microgrammi due volte al giorno e in 25 soggetti (3%) nel gruppo salmeterolo. La maggiore incidenza di segnalazioni di polmonite con salmeterolo/ fluticasone propionato 50/250 microgrammi due volte al giorno sembra essere di entità simile all'incidenza riferita dopo il trattamento con salmeterolo/ fluticasone propionato 50/500 microgrammi b.i.d. nello studio TORCH.

#### *Studio SMART (Salmeterol Multi-center Asthma Research Trial)*

SMART è stato uno studio multicentrico, randomizzato, in doppio cieco, controllato con placebo, a gruppi paralleli, di 28 settimane, condotto negli Stati Uniti, in cui sono stati randomizzati al trattamento con salmeterolo 13.176 (50 microgrammi due volte al giorno) e 13.179 pazienti sono stati randomizzati al placebo in aggiunta alla loro abituale terapia antiastmatica. I pazienti sono stati selezionati se avevano un'età  $\geq 12$  anni, soffrivano di asma e assumevano farmaci antiastmatici (ma non un LABA). L'uso di ICS al basale all'ingresso nello studio è stato documentato, ma non è stato necessario per lo studio. L'endpoint primario nello studio SMART è stato il numero combinato di decessi per cause respiratorie ed esperienze potenzialmente fatali per cause respiratorie.

#### Risultati principali di SMART: endpoint primario

Gruppo di pazienti	Numero di eventi dell'endpoint primario/numero di pazienti		Rischio relativo (intervalli di confidenza al 95%)
	salmeterolo	Placebo	
Tutti i pazienti	50/13,176	36/13,179	1,40 (0,91; 2,14)
Pazienti che usavano steroidi inalatori	23/6,127	19/6,138	1,1 (0,66; 2,23)
Pazienti che non usavano steroidi inalatori	27/7,049	17/7,041	1,60 (0,87; 2,93)
<b>Pazienti afroamericani</b>	<b>20/2,366</b>	<b>5/2,319</b>	<b>4,10 (1,54; 10,90)</b>

(Il rischio in grassetto è statisticamente significativo al livello del 95%.)

#### Risultati principali di SMART in base all'uso di steroidi inalatori al basale: endpoint secondari

	Numero di eventi degli endpoint secondari/numero di pazienti		Rischio relativo (intervalli di confidenza al 95%)
	salmeterolo	placebo	
<b>Casi di morte correlati a cause respiratorie</b>			
Pazienti che usavano steroidi inalatori	10/6127	5/6138	2,01 (0,69; 5,86)
Pazienti che non usavano steroidi inalatori	14/7049	6/7041	2,28 (0,88; 5,94)
<b>Decesso per asma o esperienza potenzialmente fatale combinati</b>			
Pazienti che usavano steroidi inalatori	16/6127	13/6138	1,24 (0,60; 2,58)
<b>Pazienti che non usavano steroidi inalatori</b>	<b>21/7049</b>	<b>9/7041</b>	<b>2,39 (1,10; 5,22)</b>
<b>Decesso per asma</b>			
Pazienti che usavano steroidi inalatori	4/6127	3/6138	1,35 (0,30; 6,04)
Pazienti che non usavano steroidi inalatori	9/7049	0/7041	*

(\*non è stato possibile calcolare il rischio a causa dell'assenza di eventi nel gruppo placebo. Il rischio in carattere grassetto è statisticamente significativo al livello del 95%. Gli endpoint secondari riportati nella tabella precedente hanno raggiunto la significatività statistica per l'intera popolazione). Gli endpoint secondari, cioè decesso o esperienza potenzialmente fatale per tutte le cause, decesso per tutte le cause o ricovero per tutte le cause, combinati, non hanno raggiunto la significatività statistica nell'intera popolazione.

#### Popolazione pediatrica

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

#### **5.2 Proprietà farmacocinetiche**

Per le proprietà farmacocinetiche, ogni componente può essere considerato separatamente.

#### Salmeterolo

Il salmeterolo agisce localmente nel polmone, per cui i livelli plasmatici non sono indicativi degli effetti terapeutici. Inoltre, sono disponibili solo dati limitati sulla farmacocinetica del salmeterolo data la difficoltà tecnica di analizzare il farmaco nel plasma, dovuta alle basse concentrazioni plasmatiche (circa 200 picogrammi/mL o meno) rilevate dopo l'inalazione della dose.

#### Fluticasone propionato

La biodisponibilità assoluta di una singola dose di fluticasone propionato inalato nei soggetti sani può variare tra circa il 5 e l'11% della dose nominale in base al tipo di inalatore utilizzato. Nei pazienti con asma o BPCO si è osservato una minore esposizione sistemica al fluticasone propionato inalato.

L'assorbimento sistemico avviene principalmente attraverso i polmoni ed è inizialmente rapido, ma poi prolungato. Il resto della dose inalata può essere ingerita, ma contribuisce in misura minima all'esposizione sistemica a causa della bassa solubilità in acqua e del metabolismo presistemico, con conseguente disponibilità orale inferiore all'1%. Vi è un incremento lineare nell'esposizione sistemica con un aumento della dose inalata.

La distribuzione di 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 di circa 8 ore.

Il legame con le proteine plasmatiche è del 91%.

Il fluticasone propionato viene eliminato rapidamente dalla circolazione sistemica. Il percorso principale è la trasformazione in un metabolita acido carbossilico inattivo tramite l'enzima CYP3A4 del citocromo P450. Altri metaboliti non identificati sono stati rilevati nelle feci.

La clearance renale del fluticasone propionato è trascurabile. Meno del 5% della dose viene escreto nelle urine, principalmente sotto forma di metaboliti. La parte principale della dose viene eliminata nelle feci sotto forma di metaboliti e di farmaco inalterato.

#### Popolazione pediatrica

In un'analisi farmacocinetica di popolazione riguardante i dati provenienti da 9 studi clinici controllati con diversi dispositivi (inalatore dosatore Diskus) condotti su 350 pazienti asmatici di età compresa tra 4 e 77 anni è stata osservata

un'esposizione sistemica maggiore al fluticasone propionato dopo la terapia con salmeterolo e Diskus fluticasone propionato 50/100 rispetto a Diskus fluticasone propionato 100.

Rapporto della media geometrica [IC del 90%] tra salmeterolo/ fluticasone propionato e Diskus fluticasone propionato negli adolescenti/ adulti

Trattamento (test vs. rif)	Popolazione	AUC	C <sub>max</sub>
Diskus salmeterolo/ fluticasone propionato 50/100 Diskus fluticasone propionato 100	Adolescenti/ adulti (≥12anni)	1,52 [1,08 – 2,13]	1,52 [1,08 – 2,16]

### 5.3 Dati preclinici di sicurezza

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

Negli studi di riproduzione sugli animali, i glucocorticoidi hanno mostrato indurre delle malformazioni (palatoschisi, malformazioni scheletriche). Tuttavia, questi risultati sperimentali sugli animali non sembrano essere rilevanti alla somministrazione nell'uomo alle dosi raccomandate. Gli studi sugli animali con salmeterolo hanno dimostrato una tossicità embriofetale solo a livelli elevati di esposizione. In seguito alla somministrazione concomitante nel ratto a dosi associate ad anomalie note indotte da glucocorticoidi, è stata osservata una maggiore incidenza di trasposizione dell'arteria ombelicale e di incompleta ossificazione dell'osso occipitale.

## 6. INFORMAZIONI FARMACEUTICHE

### 6.1 Elenco degli eccipienti

Lattosio monidrato (contiene proteine del latte).

### 6.2 Incompatibilità

Non pertinente.

### 6.3 Periodo di validità

2 anni

### 6.4 Precauzioni particolari per la conservazione

Conservare a temperatura inferiore a 30°C e nella confezione originale per proteggere dall'umidità.

### 6.5 Natura e contenuto del contenitore

L'inalatore in plastica modellata contiene blister in poliammide/ alluminio polivinilcloride/ alluminio o polietilene tereftalato/carta ed è dotato di un boccaglio e un contadosi. L'inalatore è confezionato in un astuccio di cartone.

Un inalatore contiene 60 dosi.

I dispositivi in plastica sono disponibili in un astuccio di cartone, i quali contengono 1 x 60 dosi, 2 x 60 dosi, 3 x 60 dosi, 10 x 60 dosi.

È possibile che non tutte le confezioni siano commercializzate.

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

L'inalatore SALMETEROLO E FLUTICASONE DOC Generici rilascia una polvere che viene inalata nei polmoni. Un indicatore della dose presente sul dispositivo mostra il numero delle dosi rimanenti. Per istruzioni dettagliate sull'uso, vedere il Foglietto illustrativo per i pazienti.

## 7. TITOLARE DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

Glenmark Pharmaceuticals srò - Hvězdova 1716/2b, 140 78 Prague - Repubblica Ceca (CZ)

**Concessionario per la vendita:** DOC Generici S.r.l. - Via Turati, 40 - 20121 Milano – Italia

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

AIC 047074012 50 Microgrammi/500 Microgrammi/Dose Di Polvere Per Inalazione In Contenitore Monodose  
1 Inalatore Da 60 Inalazioni In Blister Opa/Al/Pvc/Al/Pet/Carta

AIC 047074024 50 Microgrammi/500 Microgrammi/Dose Di Polvere Per Inalazione In Contenitore Monodose  
2 Inalatori Da 60 Inalazioni in Blister Opa/Al/Pvc/Al/Pet/Carta

AIC 047074036 50 Microgrammi/500 Microgrammi/Dose Di Polvere Per Inalazione In Contenitore Monodose  
3 Inalatori Da 60 Inalazioni In Blister Opa/Al/Pvc/Al/Pet/Carta

AIC 047074048 50 Microgrammi/500 Microgrammi/Dose Di Polvere Per Inalazione In Contenitore Monodose  
10 Inalatori Da 60 Inalazioni in Blister Opa/Al/Pvc/Al/Pet/Carta

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

Data prima autorizzazione: 16 marzo 2019

## 10. DATA DI REVISIONE DEL TESTO

Giugno 2020