



RIASSUNTO DELLE CARATTERISTICHE DEL PRODOTTO

1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE

SALMETEROLO e FLUTICASONE DOC 25 microgrammi / 125 microgrammi/erogazione sospensione pressurizzata per inalazione

SALMETEROLO e FLUTICASONE DOC 25 microgrammi / 250 microgrammi/erogazione sospensione pressurizzata per inalazione

2. COMPOSIZIONE QUALITATIVA E QUANTITATIVA

Ogni singola erogazione di salmeterolo/fluticasone propionato sospensione pressurizzata per inalazione rilascia: 25 microgrammi di salmeterolo (come salmeterolo xinafoato) e 125 microgrammi o 250 microgrammi di fluticasone propionato (erogato dalla valvola). Questo è equivalente a 21 microgrammi di salmeterolo e 110 microgrammi o 220 microgrammi di fluticasone propionato rilasciati dall'erogatore (dose erogata).

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

3. FORMA FARMACEUTICA

Sospensione pressurizzata per inalazione.

Il contenitore ha al suo interno una sospensione omogenea bianca.

4. INFORMAZIONI CLINICHE

4.1 Indicazioni terapeutiche

SALMETEROLO e FLUTICASONE DOC è indicato nel trattamento regolare dell'asma quando l'uso di un prodotto di associazione (beta-2-agonista a lunga durata d'azione e corticosteroide per via inalatoria) è appropriato:

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

o

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

4.2 Posologia e modo di somministrazione

Posologia

SALMETEROLO e FLUTICASONE DOC è una sospensione ad esclusivo uso inalatorio.

I pazienti devono essere informati che l'assunzione regolare della terapia con SALMETEROLO e FLUTICASONE DOC, al fine di ricavarne il miglior beneficio, è necessaria anche quando essi sono asintomatici.

I pazienti devono essere sottoposti ad un controllo medico regolare della loro condizione, in modo da garantire che il dosaggio assunto di SALMETEROLO e FLUTICASONE DOC rimanga ottimale e venga modificato solo su indicazione del medico. **La dose deve essere regolata al più basso livello possibile, compatibile con un efficace controllo dei sintomi. Quando il controllo dei sintomi viene mantenuto con il dosaggio della combinazione più basso, somministrato due volte al giorno, il passo successivo potrebbe comportare, a titolo di prova, la somministrazione inalatoria del solo corticosteroide.** In alternativa, i pazienti che richiedano una terapia con un beta-2-agonista a lunga durata d'azione potrebbero passare al trattamento con salmeterolo/fluticasone propionato somministrato una volta al giorno se, a giudizio del medico, può rappresentare una terapia adeguata per mantenere il controllo della malattia. Se il paziente ha una storia di sintomatologia notturna, la somministrazione giornaliera in una unica dose deve essere effettuata la sera, mentre, qualora il paziente abbia una storia sintomatologica prevalentemente diurna, la somministrazione deve essere effettuata al mattino.

Ai pazienti deve essere prescritta la dose di SALMETEROLO e FLUTICASONE DOC contenente il dosaggio di salmeterolo e fluticasone propionato appropriati per la gravità della patologia.

I medici prescrittori devono essere consapevoli che, in pazienti asmatici, il fluticasone propionato presenta la medesima efficacia con circa la metà del dosaggio giornaliero degli steroidi inalatori, espresso in microgrammi. Se per un paziente si rendesse necessaria la somministrazione di dosaggi al di fuori di quelli raccomandati, dovranno essere prescritte dosi appropriate di beta agonista e/o corticosteroide.

Dosi raccomandate

Adulti ed adolescenti dai 12 anni in su

- Due inalazioni di 25 microgrammi di salmeterolo e 125 microgrammi di fluticasone propionato, due volte al giorno.
- Due inalazioni di 25 microgrammi di salmeterolo e 250 microgrammi di fluticasone propionato, due volte al giorno.

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

L'uso di un dispositivo distanziatore con SALMETEROLO e FLUTICASONE DOC è raccomandato in pazienti che hanno o, verosimilmente, potrebbero avere, difficoltà nel coordinare l'erogazione con l'inspirazione.

Possono essere utilizzati sia il dispositivo distanziatore Volumatic o AeroChamber Plus o altri dispositivi distanziatori (a seconda delle linee guida nazionali). Dati farmacocinetici ottenuti in seguito a somministrazione di una dose singola hanno evidenziato che l'esposizione sistemica a salmeterolo e fluticasone propionato può cambiare allorquando vengano utilizzati differenti dispositivi distanziatori (vedere sezione 4.4)

Ai pazienti deve essere spiegato l'uso corretto e la gestione del loro inalatore e del dispositivo distanziatore e la loro tecnica deve essere controllata per assicurare una erogazione ottimale del medicinale inalato ai polmoni. I pazienti devono continuare a usare la stessa marca di dispositivo distanziatore poiché il passaggio da un dispositivo distanziatore all'altro, può causare variazioni nella dose rilasciata ai polmoni (vedere paragrafo 4.4).

Una nuova regolazione alla minima dose efficace deve sempre seguire l'introduzione o il cambio del dispositivo distanziatore.

Speciali gruppi di pazienti

Non è necessario adattare la dose in pazienti anziani oppure nei pazienti con insufficienza renale. Non vi sono dati disponibili sull'uso di salmeterolo/fluticasone propionato in pazienti con insufficienza epatica.

Istruzioni per l'uso

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

Durante l'inalazione il paziente deve preferibilmente stare seduto o in piedi. L'inalatore è stato progettato per un uso in posizione verticale.

Verifica del funzionamento dell'inalatore

Prima di utilizzare l'inalatore per la prima volta, i pazienti devono rimuovere il cappuccio protettivo del boccaglio premendolo delicatamente ai lati, agitare bene l'inalatore, tenere l'inalatore tra le dita e il pollice con il pollice alla base, sotto al boccaglio e rilasciare quattro spruzzi nell'aria per assicurarsi che funzioni. L'inalatore deve essere agitato immediatamente prima di ogni erogazione. Se l'inalatore non è stato usato per una settimana o più, il cappuccio protettivo del boccaglio deve essere rimosso, il paziente deve agitare bene l'inalatore e rilasciare due spruzzi nell'aria.

Modalità di somministrazione

1. I pazienti devono rimuovere il cappuccio protettivo del boccaglio premendolo delicatamente ai lati
2. I pazienti devono controllare se all'interno e all'esterno dell'inalatore incluso il boccaglio siano presenti corpi dispersi.
3. I pazienti devono agitare bene l'inalatore per assicurarsi che tutti i corpi dispersi siano rimossi e che il contenuto dell'inalatore sia ben miscelato.
4. I pazienti devono tenere l'inalatore in posizione verticale tra le dita e il pollice con il pollice alla base, sotto al boccaglio.
5. I pazienti devono espirare per quanto possibile e, quindi, posizionare il boccaglio in bocca tra i denti e chiudere le labbra attorno ad esso. I pazienti devono essere avvertiti di non mordere il boccaglio.
6. Subito dopo aver iniziato a inspirare attraverso la bocca, i pazienti devono premere con decisione verso il basso sulla parte superiore dell'inalatore per rilasciare SALMETEROLO e FLUTICASONE DOC mentre stanno ancora inspirando regolarmente e profondamente.
7. Trattenendo il fiato, i pazienti devono togliere l'inalatore dalla bocca e togliere il dito dalla parte superiore dell'inalatore. I pazienti devono continuare a trattenere il fiato il più a lungo possibile.
8. Per assumere una seconda inalazione, i pazienti devono tenere l'inalatore in posizione verticale e aspettare circa mezzo minuto prima di ripetere le operazioni numerate da 3 a 7.
9. I pazienti devono immediatamente riposizionare il cappuccio protettivo del boccaglio nell'orientamento corretto premendo con forza e facendo scattare la copertura in posizione. Il coperchio non richiede forza eccessiva e tornerà in posizione con uno scatto.

IMPORTANTE

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

I pazienti devono sciacquare la bocca con acqua e sputare e/o lavare i denti dopo ogni dose del medicinale, allo scopo di minimizzare il rischio di candidosi orofaringea e raucedine.

I pazienti devono considerare di provvedere alla sostituzione dell'inalatore quando l'indicatore segna il numero '40' e il colore sull'indicatore di dose cambia da verde a rosso. Smettere di usare l'inalatore quando l'indicatore mostra '0' poiché gli spruzzi rimasti nel dispositivo potrebbero non essere sufficienti per una dose completa. Non tentare mai di alterare i numeri sull'indicatore o di staccare l'indicatore dall'inalatore. L'indicatore non può essere resettato ed è attaccato all'inalatore in maniera permanente.

Pulizia

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

1. Rimuovere il cappuccio protettivo del boccaglio.
2. Non rimuovere il contenitore dal suo rivestimento in plastica.
3. Pulire l'esterno e l'interno del boccaglio e del rivestimento in plastica con un panno o con un fazzolettino asciutti.
4. Riposizionare il cappuccio protettivo del boccaglio nella maniera corretta. Ciò non richiede forza eccessiva e il coperchio tornerà in posizione con uno scatto.

NON METTERE IL CONTENITORE METALLICO NELL'ACQUA

4.3 Controindicazioni

Ipersensibilità al principio attivo o ad uno qualsiasi degli eccipienti elencati nel paragrafo 6.1.

4.4 Avvertenze speciali e precauzioni di impiego

Salmeterolo/fluticasone propionato non è indicato per il trattamento della sintomatologia acuta dell'asma per la quale è necessario un broncodilatatore a rapida insorgenza ed a breve durata d'azione. I pazienti devono essere avvertiti di avere sempre a disposizione il prodotto usato per il sollievo dei sintomi durante un attacco acuto di asma.

I pazienti non devono iniziare salmeterolo/fluticasone propionato durante un episodio di esacerbazione dell'asma o se hanno un significativo peggioramento dell'asma o un attacco acuto di asma.

Possono verificarsi eventi avversi gravi correlati con l'asma e riacutizzazioni durante il trattamento con salmeterolo/fluticasone propionato. Ai pazienti deve essere detto di continuare il trattamento ma di chiedere consiglio al medico se i sintomi dell'asma rimangono non controllati o peggiorano dopo aver iniziato la terapia con salmeterolo/fluticasone propionato.

L'aumento della necessità d'uso di farmaci sintomatici (broncodilatatori a breve durata d'azione) o una risposta diminuita al farmaco sintomatico sono indici di un peggioramento del controllo dell'asma ed i pazienti dovranno essere sottoposti a visita medica.

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

Una volta che i sintomi dell'asma sono controllati, si può considerare una graduale riduzione della dose di salmeterolo/fluticasone propionato. È importante un controllo regolare dei pazienti dal momento in cui si inizia a ridurre il dosaggio del trattamento. Deve essere usata la minore dose efficace di salmeterolo/fluticasone propionato (vedere paragrafo 4.2).

Il trattamento con salmeterolo/fluticasone propionato non deve essere interrotto bruscamente a causa del rischio di peggioramento. La terapia deve essere ridotta sotto la supervisione di un medico.

Come con tutti i farmaci inalatori contenenti corticosteroidi, salmeterolo/fluticasone propionato deve essere somministrato con cautela a pazienti affetti da tubercolosi polmonare attiva o quiescente e infezioni fungine, virali o altre infezioni delle vie aeree. Se indicato, deve essere iniziato tempestivamente un trattamento appropriato.

Raramente salmeterolo/fluticasone propionato può causare aritmie cardiache, per es. tachicardia sopraventricolare, extrasistole e fibrillazione atriale, e, ad alte dosi terapeutiche, una lieve riduzione transitoria del potassio sierico. Salmeterolo/fluticasone propionato deve essere somministrato con cautela in pazienti con gravi patologie cardiovascolari, anomalie del ritmo cardiaco, diabete mellito, tireotossicosi, ipopotassiemia non trattata o pazienti predisposti ad avere bassi valori di potassio nel sangue.

Sono stati osservati casi molto rari di aumenti dei livelli di glucosio nel sangue (vedere paragrafo 4.8) e questo deve essere tenuto in considerazione quando si prescrive il medicinale a pazienti con una storia di diabete mellito.

Come con altre terapie inalatorie, si può verificare broncospasmo paradossico con un immediato aumento del respiro affannoso e della mancanza di respiro dopo l'assunzione della dose. Il broncospasmo paradossico risponde ai broncodilatatori ad azione rapida e deve essere trattato immediatamente. Si deve immediatamente interrompere la terapia con salmeterolo/fluticasone propionato, verificare le condizioni del paziente ed istituire, se necessario, una terapia alternativa.

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

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

Pazienti sottoposti ad un trattamento prolungato con alte dosi di corticosteroidi somministrati per via inalatoria possono accusare soppressione surrenalica e crisi surrenali. Sono stati descritti anche casi molto rari di soppressione surrenale e crisi surrenaliche acute con dosi di fluticasone propionato comprese tra 500 e meno di 1000 microgrammi. Le situazioni che, potenzialmente, potrebbero scatenare una crisi surrenalica acuta includono trauma, chirurgia, infezioni o qualunque rapida riduzione del dosaggio. I sintomi che si manifestano sono tipicamente aspecifici e possono includere anoressia, dolore addominale, perdita di peso, stanchezza, cefalea, nausea, vomito, ipotensione, diminuiti livelli di coscienza, ipoglicemia e convulsioni. Una copertura corticosteroidea sistemica addizionale, deve essere considerata durante periodi di stress e chirurgia elettiva.

L'assorbimento sistemico di salmeterolo e fluticasone propionato avviene largamente attraverso i polmoni. Dal momento che l'impiego di un dispositivo distanziatore con un inalatore dosatore può aumentare la distribuzione del farmaco ai polmoni, si deve considerare che ciò può potenzialmente avere come conseguenza un aumento del rischio che si verifichino effetti avversi sistemici. Dati di farmacocinetica per dose singola hanno evidenziato che l'esposizione sistemica a salmeterolo e fluticasone propionato può aumentare fino a due volte quando con SALMETEROLO e FLUTICASONE DOC viene impiegato il dispositivo distanziatore Volumatic, se comparato con il dispositivo distanziatore Aerochamber Plus.

I benefici della terapia inalatoria con fluticasone propionato devono minimizzare la necessità di ricorrere alla terapia corticosteroidea orale, tuttavia i pazienti che provengono dalla terapia steroidea orale possono correre il rischio di avere compromessa la funzionalità surrenale per un considerevole periodo di tempo. Pertanto questi pazienti devono essere trattati con particolare attenzione e la loro funzione adrenocorticale deve essere monitorata regolarmente. Possono

essere a rischio anche i pazienti che in passato e in situazione di emergenza, hanno avuto bisogno di una terapia con somministrazione di corticosteroidi ad alte dosi. La possibilità di una residua compromissione deve essere sempre tenuta presente nelle situazioni di emergenza ed in quelle considerate in grado di produrre stress, in tali casi deve essere considerata un'appropriata terapia corticosteroidica. Il grado di compromissione della funzionalità surrenalica può richiedere la valutazione dello specialista prima di adottare procedure specifiche.

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

Polmonite nei pazienti con BPCO

Nell'ambito di uno studio della durata di 3 anni, condotto in pazienti con Broncopneumopatia Cronica Ostruttiva (BPCO) che ricevevano salmeterolo e fluticasone propionato in una combinazione a dose fissa somministrata tramite Diskus/Inalatore in confronto a placebo (vedere paragrafo 4.8), si è osservato un aumento delle segnalazioni di infezioni del tratto respiratorio inferiore (in particolare polmonite e bronchite). In uno studio della durata di 3 anni condotto in pazienti con BPCO, i pazienti più anziani, quelli con un indice di massa corporea più basso (<25kg/m²) ed i pazienti affetti da una forma molto grave della malattia (FEV₁<30% dell'atteso) erano in una condizione di maggior rischio di sviluppare polmonite, indipendentemente dal trattamento. I medici devono prestare particolare attenzione per il possibile sviluppo di polmonite e di altre infezioni del tratto respiratorio inferiore in pazienti con BPCO dal momento che le manifestazioni cliniche di tali infezioni e delle riacutizzazioni della BPCO spesso si sovrappongono. Se un paziente con BPCO grave ha manifestato polmonite il trattamento con SALMETEROLO E FLUTICASONE DOC deve essere valutato nuovamente. La sicurezza e l'efficacia di SALMETEROLO E FLUTICASONE DOC non sono state stabilite in pazienti con BPCO e pertanto SALMETEROLO E FLUTICASONE DOC non è indicato per l'uso nel trattamento di pazienti con BPCO.

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 citocromo CYP3A4 deve perciò essere evitato, salvo che i benefici superino il potenziale rischio aumentato di effetti collaterali sistemici da trattamento con salmeterolo (vedere paragrafo 4.5).

Popolazione pediatrica

Adolescenti di età inferiore ai 16 anni che assumono alte dosi di fluticasone propionato (tipicamente ≥ 1.000 microgrammi/die) possono essere ad alto rischio di effetti sistemici. Gli effetti sistemici possono verificarsi ad alte dosi, in particolare se prescritte per un lungo periodo. I possibili effetti sistemici includono: sindrome di Cushing, aspetto Cushingoide, soppressione surrenalica, crisi surrenalica acuta e ritardo della crescita in adolescenti e, più raramente, una gamma di effetti psicologici o comportamentali inclusi iperattività psicomotoria, disturbi del sonno, ansia, depressione o aggressività. Per l'adolescente si deve prendere in considerazione di rivolgersi ad uno specialista in malattie respiratorie pediatriche.

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

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

Disturbi visivi

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

4.5 Interazioni con altri medicinali ed altre forme di interazione

I bloccanti β adrenergici possono indebolire o antagonizzare l'effetto del salmeterolo. Nei pazienti asmatici devono essere evitati sia i β bloccanti selettivi che non selettivi, a meno che non sussistano ragioni che costringano al loro impiego. Può verificarsi un'ipopotassemia potenzialmente grave con una terapia con β₂ agonisti. Si consiglia particolare cautela in caso di asma grave acuto poiché questo effetto può essere potenziato dal trattamento concomitante con derivati xantini, steroidi e diuretici.

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

Fluticasone propionato

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

In uno studio di interazione con fluticasone propionato somministrato per via intranasale in soggetti sani, ritonavir (un inibitore molto potente del citocromo CYP3A4), alla dose di 100 mg due volte al giorno, ha aumentato la concentrazione plasmatica di fluticasone propionato varie centinaia di volte, dando luogo a concentrazioni notevolmente ridotte di cortisolo sierico. Per fluticasone propionato somministrato per via inalatoria non sono disponibili informazioni circa questo tipo di interazione, ma ci si aspetta un marcato aumento dei livelli plasmatici di fluticasone propionato. Si ritiene che il trattamento concomitante con inibitori di CYP3A, compresi i medicinali contenenti cobicistat, possa aumentare il rischio di effetti indesiderati sistemici. Sono stati riportati casi di Sindrome di Cushing e di soppressione surrenalica.

L'associazione deve essere evitata a meno che il beneficio non superi il maggior rischio di effetti indesiderati sistemici dovuti ai glucocorticoidi; in questo caso è necessario monitorare i pazienti per gli effetti indesiderati sistemici dovuti ai corticosteroidi.

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

Salmeterolo

Potenti inibitori del citocromo CYP3A4

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

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

La somministrazione concomitante di ketoconazolo deve essere evitata, a meno che i benefici superino l'aumento potenziale del rischio di effetti collaterali sistemici da trattamento con salmeterolo. È verosimile che vi sia un analogo rischio di interazione con altri potenti inibitori del citocromo CYP3A4 (ad esempio itraconazolo, telitromicina, ritonavir).

Inibitori moderati di citocromo CYP3A4

La somministrazione concomitante di ketoconazolo (500 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 6 giorni, ha dato luogo ad un piccolo, ma non statisticamente significativo, incremento di salmeterolo nel plasma (1,4 volte la C_{max} e 1,2 volte l'AUC). La somministrazione concomitante di eritromicina non è stata associata ad alcun grave effetto avverso.

4.6 Fertilità, gravidanza e allattamento

Gravidanza

Una grande quantità di dati su donne in gravidanza (più di 1.000 gravidanze) non indica nessuna malformazione o tossicità fetale/neonatale correlate a SALMETEROLO e FLUTICASONE DOC. Studi nell'animale, hanno mostrato tossicità riproduttiva a seguito di somministrazione di agonisti β₂ adrenergici e glucocorticoidi (vedere paragrafo 5.3).

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

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

Allattamento

Non è noto se salmeterolo e fluticasone propionato/loro metaboliti siano escreti nel latte umano. Gli studi hanno dimostrato che salmeterolo e fluticasone propionato, e loro metaboliti, sono escreti nel latte di ratti che allattano.

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

Fertilità

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

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

I pazienti devono essere avvisati della possibilità di manifestare un offuscamento della vista durante il trattamento con salmeterolo/fluticasone propionato. Pertanto, deve essere raccomandata cautela quando si guida un veicolo o si utilizza un macchinario.

4.8 Effetti indesiderati

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

Di seguito sono riportati gli eventi avversi che sono stati associati a salmeterolo/fluticasone propionato, elencati secondo la classificazione per sistemi e organi e per frequenza. La frequenza è classificata come: molto comune (≥1/10), comune (≥1/100, <1/10), non comune (≥1/1.000, <1/100), raro (< 1/10.000, <1/1.000) 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 (System Organ Class - SOC), secondo MedDRA	Evento avverso	Frequenza
Infezioni ed infestazioni	Candidiasi orale e della gola Polmonite Bronchite Candidosi orofaringea	Comune Comune ^{1,3} Comune ^{1,3} Raro
Disturbi del sistema immunitario	Reazioni di ipersensibilità accompagnate dalle seguenti manifestazioni: Reazioni di ipersensibilità cutanea Sintomi respiratori (dispnea) Angioedema (principalmente del viso ed edema orofaringeo) Sintomi respiratori (broncospasmo) Reazioni anafilattiche incluso shock anafilattico	Non comune Non comune Raro Raro Raro
Patologie endocrine	Sindrome di Cushing, aspetto Cushingoide, soppressione surrenalica, ritardo della crescita in bambini ed adolescenti, diminuzione della densità minerale ossea	Raro ⁴
Disturbi del metabolismo e della nutrizione	Ipopotassiemia Iperglicemia	Comune ³ Non comune ⁴
Disturbi psichiatrici	Ansia Disturbi del sonno Cambiamenti comportamentali, inclusi iperattività psicomotoria e irritabilità (particolarmente nei bambini) Depressione, aggressività (specie nei bambini)	Non comune Non comune Raro Non nota
Patologie del sistema nervoso	Cefalea Tremore	Molto comune ¹ Non comune
Patologie dell'occhio	Cataratta, Glaucoma Visione offuscata (vedere paragrafo 4.4)	Non comune Raro ⁴ Non nota ⁴
Patologie cardiache	Palpitazioni Tachicardia Fibrillazione atriale Angina pectoris Aritmie cardiache (incluso: tachicardia sopraventricolare ed extrasistoli).	Non comune Non comune Non comune Non comune Raro
Patologie respiratorie, toraciche e mediastiniche	Rinofaringite Irritazione della gola Raucedine/disfonia Sinusite Broncospasmo paradossso	Molto comune ^{2,3} Comune Comune Comune ^{1,3} Raro ⁴
Patologie della cute e del tessuto sottocutaneo	Contusioni	Comune ^{1,3}
Patologie del sistema muscoloscheletrico e del tessuto connettivo	Crampi muscolari Fratture traumatiche Artralgia Mialgia	Comune Comune ^{1,3} Comune Comune

¹ Osservato comunemente con placebo

² Osservato molto comunemente con placebo

³ Osservato in uno studio della durata di 3 anni condotto su pazienti con BPCO

⁴ Vedere paragrafo 4.4

Descrizione di reazioni avverse selezionate

Effetti farmacologici collaterali, quali tremore, palpitazioni e cefalea, sono stati osservati durante il trattamento con beta-2-agonisti ma tendono ad essere transitori ed a ridursi con una regolare terapia.

Come con altre terapie per inalazione può verificarsi broncospasmo paradossso con un immediato aumento di respiro sibilante e dispnea dopo la somministrazione della dose. Il broncospasmo paradossso risponde a un broncodilatatore ad azione rapida e deve essere trattato immediatamente. Salmeterolo e fluticasone propionato deve essere interrotto immediatamente, il paziente valutato e, se necessario, deve essere istituita una terapia alternativa.

A causa del componente fluticasone propionato, in alcuni pazienti si possono verificare raucedine e candidiasi (mughetto) del cavo orale, della gola e raramente dell'esofago. Sia la raucedine che l'incidenza della candidiasi della bocca e della gola possono essere alleviate sciacquando la bocca con acqua e/o spazzolando i denti dopo l'uso del medicinale. La candidiasi sintomatica della bocca e della gola può essere trattata con terapia topica antimicotica mentre si prosegue il trattamento con salmeterolo/fluticasone propionato.

Popolazione pediatrica

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

Segnalazione delle reazioni avverse sospette

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

4.9 Sovradosaggio

Dagli studi clinici condotti non sono disponibili dati circa il sovradosaggio con salmeterolo/fluticasone propionato, tuttavia si riportano di seguito i dati disponibili sul sovradosaggio con entrambi i medicinali assunti singolarmente.

Salmeterolo

I segni ed i sintomi del sovradosaggio da salmeterolo sono capogiri, aumento della pressione sanguigna sistolica, tremore, cefalea e tachicardia. Se la terapia con SALMETEROLO e FLUTICASONE DOC deve essere interrotta a causa di sovradosaggio della componente β agonista del medicinale, si deve prendere in considerazione la necessità di adottare un'appropriata terapia steroidea sostitutiva. Inoltre, si può manifestare ipopotassiemia e pertanto devono essere monitorati i livelli di potassio sierico. Deve essere presa in considerazione la somministrazione addizionale di potassio.

Fluticasone propionato

Overdose acuta

L'inalazione acuta di fluticasone propionato in dosi superiori a quelle raccomandate, può condurre ad una soppressione temporanea della funzionalità surrenalica. Ciò non richiede l'adozione di misure di emergenza in quanto la funzionalità surrenalica viene recuperata in pochi giorni, come evidenziato dalle misurazioni del cortisolo plasmatico.

Overdose cronica

La riserva surrenalica deve essere monitorata e può essere necessario il trattamento con corticosteroidi sistemici. Una volta stabilizzato, il trattamento deve essere continuato con un corticosteroide inalatorio alla dose raccomandata. Fare riferimento al paragrafo 4.4: rischio di soppressione surrenalica.

Può essere necessario il monitoraggio della riserva surrenalica. In caso di sovradosaggio acuto o cronico da salmeterolo/fluticasone propionato, la terapia deve proseguire ad un dosaggio idoneo al controllo dei sintomi.

5. PROPRIETÀ FARMACOLOGICHE

5.1 Proprietà farmacodinamiche

Categoria farmacoterapeutica:

Farmaci per le malattie ostruttive delle vie aeree. Adrenergici in combinazione con corticosteroidi o altri farmaci, esclusi gli anticolinergici.

Codice ATC: R03AK06

Meccanismo d'azione ed effetti farmacocinetici

SALMETEROLO e FLUTICASONE DOC contiene salmeterolo e fluticasone propionato che hanno differenti modalità di azione.

I rispettivi meccanismi di azione di entrambi i medicinali sono discussi di seguito.

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

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 e sicurezza clinica

Studi Clinici con salmeterolo e fluticasone propionato nell'asma

Uno studio clinico della durata di 12 mesi (Gaining Optimal Asthma Control, GOAL), condotto in 3416 pazienti adulti ed adolescenti affetti da asma persistente, ha confrontato la sicurezza e l'efficacia di salmeterolo e fluticasone propionato sospensione rispetto ad un corticosteroide inalatorio (fluticasone propionato) somministrato da solo, al fine di verificare il raggiungimento dell'obiettivo di controllo dell'asma. Il dosaggio veniva innalzato ogni 12 settimane fino al raggiungimento del ** *Totale Controllo* dell'asma, oppure della più alta dose di farmaco allo studio. Lo studio GOAL ha dimostrato che un maggior numero di pazienti trattati con salmeterolo e fluticasone propionato, raggiungeva il controllo dell'asma rispetto ai pazienti trattati con il solo corticosteroide inalatorio e tale controllo veniva raggiunto con una dose inferiore di corticosteroide.

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

Percentuale di Pazienti che hanno ottenuto il *Buon Controllo (WC) ed il **Controllo Totale (TC) dell'Asma in un periodo di 12 mesi	Salmeterolo/FP		FP	
	WC	TC	WC	TC
Trattamento precedente allo studio				
Assenza di Corticosteroide inalatorio (solo SABA, beta-2-agonista a breve durata d'azione)	78%	50%	70%	40%
Bassa dose di Corticosteroide inalatorio (≤ 500 microgrammi di Beclometasone dipropionato o dose equivalente/die)	75%	44%	60%	28%
Dose media di Corticosteroide inalatorio ($>500-1000$ microgrammi di Beclometasone dipropionato o dose equivalente/die)	62%	29%	47%	16%
Risultati aggregati dei tre livelli di trattamento	71%	41%	59%	28%

*Buon Controllo dell'asma; periodo uguale o inferiore a 2 giorni con punteggio dei sintomi maggiore di 1 (punteggio dei sintomi pari ad 1 definito come 'sintomi per un breve periodo durante il giorno'), utilizzo di SABA minore o uguale a 2 giorni e minore o uguale a 4 volte / settimana, picco di flusso espiratorio mattutino maggiore o uguale all'80% del predetto, assenza di risvegli notturni, assenza di riacutizzazioni ed assenza di effetti indesiderati che obblighino ad una modifica della terapia.

**Controllo Totale dell'asma; assenza di sintomi, nessun uso di $\beta 2$ agonista a breve durata d'azione (SABA), picco di flusso espiratorio mattutino maggiore superiore od uguale all'80% dell'atteso, assenza di risvegli notturni, assenza di riacutizzazioni ed assenza di effetti collaterali che obblighino ad un cambio della terapia.

I risultati di questo studio suggeriscono che Salmeterolo e fluticasone propionato sospensione pressurizzata per inalazione 50/100 microgrammi due volte al giorno, può essere preso in considerazione come terapia iniziale di mantenimento in pazienti con asma moderata persistente per i quali sia ritenuto essenziale un rapido controllo dell'asma (vedere paragrafo 4.2).

Uno studio in doppio cieco, randomizzato, per gruppi paralleli, condotto su 318 pazienti, con asma persistente, di età pari o superiore a 18 anni, ha valutato la sicurezza e la tollerabilità a seguito della somministrazione di 2 inalazioni di salmeterolo e fluticasone propionato due volte al giorno (doppio dosaggio) per la durata di due settimane. Lo studio ha evidenziato che il raddoppio delle inalazioni per ciascun dosaggio di salmeterolo e fluticasone propionato, per un periodo massimo di 14 giorni, comporta un piccolo aumento dell'incidenza degli eventi avversi correlati al β agonista (tremore, 1 paziente [1%] vs 0; palpitazioni, 6 pazienti [3%] vs 1 [$<1\%$]; crampi muscolari, 6 pazienti [3%] vs 1 [$<1\%$]); ed una simile incidenza degli eventi avversi correlati al corticosteroide inalatorio (ad es., candidiasi orale, 6 pazienti [6%] vs 16 [8%]; raucedine, 2 pazienti [2%] vs 4 [2%]), se raffrontato con una inalazione due volte al giorno. Qualora il medico ritenga di voler adottare il raddoppio della dose in pazienti adulti che richiedano una terapia addizionale a breve termine (fino a 14 giorni) con corticosteroide inalatorio, deve essere tenuto in considerazione il piccolo aumento di eventi avversi correlati al β agonista.

Studio multicentrico per l'uso del salmeterolo nell'asma (SMART)

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

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

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

richiede l'uso di corticosteroidi sistemici per almeno 3 giorni o un ricovero in ospedale o visita al pronto soccorso a causa di asma che ha richiesto corticosteroidi sistemici).

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

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

	AUSTRI		VESTRI	
	Salmeterolo-FP (n=5834)	FP (n=5845)	Salmeterolo-FP n=3170)	FP (n=3101)
Endpoint composito (ospedalizzazioni correlate all'asma, intubazione endotracheale o decesso)	34 (0.6%)	33 (0.6%)	27 (0.9%)	21 (0.7%)
Rapporto di rischio (95% IC) Salmeterolo- FP/FP	1029 (0.638-1.662) ^a		1285 (0.726-2.272) ^b	
Morte	0	0	0	0
Ospedalizzazioni correlate all'asma	34	33	27	21
Intubazione endotracheale	0	2	0	0

^a Se la stima superiore del 95% risultante per il rischio relativo era inferiore a 2.0, è stata stabilita la non inferiorità

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

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

	AUSTRI		VESTRI	
	Salmeterolo-FP (n=5834)	FP da solo (n=5845)	Salmeterolo-FP n=3170)	FP da solo (n=3101)
Numero di soggetti con peggioramento dell'asma	480 (8%)	597 (10%)	265 (9%)	309 (10%)
Salmeterolo-FP/FP Hazard ratio (95% CI)	0.787 (0.698, 0.888)		0.859 (0.729, 1.012)	

Medicinali contenenti fluticasone propionato nell'asma durante la gravidanza

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

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

5.2 Proprietà farmacocinetiche

Quando salmeterolo e fluticasone propionato sono somministrati in associazione per via inalatoria, la farmacocinetica di ciascuno di essi è simile a quella osservata quando i medicinali sono somministrati separatamente. Pertanto, ai fini delle considerazioni di farmacocinetica, ciascuno dei due componenti può essere considerato separatamente.

Salmeterolo

Salmeterolo agisce localmente nel polmone e pertanto i livelli plasmatici non sono indicativi dell'effetto terapeutico. Inoltre, sono disponibili solo dati limitati sulla farmacocinetica del salmeterolo a causa della difficoltà tecnica di titolare il farmaco nel plasma causata dalle basse concentrazioni plasmatiche alle dosi terapeutiche somministrate per via inalatoria (circa 200 picogrammi/ml o inferiori).

Fluticasone propionato

La biodisponibilità assoluta di una dose singola di fluticasone propionato somministrato per via inalatoria in soggetti sani varia approssimativamente nell'intervallo 5-11% della dose nominale, in base al tipo di erogatore impiegato per l'inalazione. Nei pazienti asmatici è stato osservato un livello inferiore di esposizione sistemica a fluticasone propionato somministrato per via inalatoria.

L'assorbimento sistemico si verifica principalmente attraverso i polmoni ed è inizialmente rapido, poi prolungato. La rimanente porzione della dose inalata può essere deglutita ma contribuisce minimamente all'esposizione sistemica a

causa della bassa solubilità in acqua e del metabolismo pre-sistemico, che porta ad una disponibilità orale inferiore all'1%. Si verifica un incremento lineare nell'esposizione sistemica in rapporto all'aumento della dose inalata.

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

Il legame con le proteine plasmatiche è del 91%.

Fluticasone propionato viene eliminato molto rapidamente dalla circolazione sistemica. La principale via è rappresentata dalla trasformazione in un metabolita carbossilico acido inattivo ad opera dell'enzima CYP3A4 del sistema del citocromo P450. Sono stati rilevati nelle feci altri metaboliti, non identificati.

La clearance renale di fluticasone propionato è trascurabile. Meno del 5% della dose viene eliminata con le urine, principalmente in forma di metaboliti.

La porzione principale della dose viene escreta con le feci sotto forma di metaboliti e di farmaco immodificato.

5.3 Dati preclinici di sicurezza

Le sole informazioni di sicurezza per l'uso umano provengono da studi eseguiti sull'animale, in cui salmeterolo xinafoato e fluticasone propionato sono stati somministrati separatamente. Gli effetti furono associati ad azioni farmacologiche eccessive. Negli studi sulla riproduzione animale, i glucocorticoidi hanno mostrato indurre malformazioni (palatoschisi, malformazioni scheletriche). Tuttavia questi risultati sperimentali nell'animale non sembrano avere rilevanza per quanto riguarda la somministrazione nell'uomo alle dosi raccomandate. Gli studi nell'animale con salmeterolo xinafoato hanno dato luogo a tossicità embriofetale solamente ad alti livelli di esposizione. Nei ratti, a seguito della somministrazione concomitante di dosi note indurre anomalie da glucocorticoidi, si è osservato un aumento dell'incidenza di trasposizione dell'arteria ombelicale e di una incompleta ossificazione dell'osso occipitale. Né salmeterolo xinafoato o il fluticasone propionato hanno mostrato alcun potenziale di genotossicità.

Il propellente, norflurano, non clorofluorocarburo, ha mostrato, in molte specie animali esposte giornalmente per periodi di due anni, di non possedere effetti tossici a concentrazioni di vapore molto alte, estremamente superiori a quelle cui verosimilmente vengono esposti i pazienti.

6. INFORMAZIONI FARMACEUTICHE

6. Elenco degli eccipienti

Propellente: Norflurano (HFA134a).

6.2 Incompatibilità

Non pertinente.

6.3 Periodo di validità

2 anni

6.4 Precauzioni particolari per la conservazione

Riposizionare il coperchio sul bocchaglio con fermezza e farlo scattare.

Il contenitore contiene un liquido pressurizzato.

Non conservare a temperatura superiore ai 25° C. Non esporre a temperature superiori a 50°C. Il contenitore non deve essere bucato, rotto o bruciato, anche se apparentemente vuoto.

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

6.5 Natura e contenuto del contenitore

SALMETEROLO e FLUTICASONE DOC comprende un contenitore sotto pressione in alluminio con una idonea valvola dosatrice e erogatore di plastica provvisto di indicatore di dose e posizionato con tappo protettivo in una tasca con una busta di gel di silice.

Ogni inalatore eroga 120 dosi.

SALMETEROLO e FLUTICASONE DOC è disponibile in confezione da 1 inalatore da 120 dosi.

6.6 Precauzioni particolari per lo smaltimento

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

Cipla Europe NV - De Keyserlei 58-60, Box-19 - 2018 Antwerp - Belgio

Concessionario per la vendita

DOC Generici S.r.l. - Via Turati, 40 - 20121 Milano - Italia

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

043019013 - 25 microgrammi / 125 microgrammi/erogazione, sospensione pressurizzata per inalazione. 1 inalatore da 120 dosi.

043019025 - 25 microgrammi / 250 microgrammi/erogazione, sospensione pressurizzata per inalazione. 1 inalatore da 120 dosi.

9. DATA DELLA PRIMA AUTORIZZAZIONE/RINNOVO DELL'AUTORIZZAZION

Data della prima autorizzazione: 20 gennaio 2016

Data dell'ultimo rinnovo 04 agosto 2019

10. DATA DI REVISIONE DEL TESTO

27/07/2021