

ALLEGATO III

RIASSUNTO DELLE CARATTERISTICHE DEL PRODOTTO DEL PAESE MEMBRO DI RIFERIMENTO, CORRETTO

NB: Questo SPC e' quello precedentemente annesso alla Decisione della Commissione riguardo questo 'Community Referral' (Articolo 7(5)) per prodotti medicinali contenenti salmeterolo/fluticasone propionato. Il testo era quello valido all'epoca.

Una volta ottenuta la Decisione della Commissione, le autorità competenti degli Stati Membri aggiorneranno l'informazione relativa al prodotto come stabilito. Questo SPC potrebbe perciò non rappresentare il testo attuale.

1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE

<Nomi di fantasia> 50/100 microgrammi/dose di polvere per inalazione, pre-dosata.

<Nomi di fantasia> 50/250 microgrammi/dose di polvere per inalazione, pre-dosata.

<Nomi di fantasia> 50/500 microgrammi/dose di polvere per inalazione, pre-dosata.

2. COMPOSIZIONE QUALITATIVA E QUANTITATIVA

Ogni singola dose di <nomi di fantasia> fornisce:

Salmeterolo 50 microgrammi (come Salmeterolo xinafoato) e Fluticasone propionato 100, 250 o 500 microgrammi.

Per gli eccipienti vedere 6.1

3. FORMA FARMACEUTICA

Polvere per inalazione pre-dosata

4. INFORMAZIONI CLINICHE

4.1 Indicazioni terapeutiche

Asma

<Nomi di fantasia> 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"

oppure

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

Nota: il dosaggio di <nomi di fantasia> 50/100 (50 microgrammi di salmeterolo e 100 microgrammi di fluticasone propionato) non è appropriato per il trattamento dell'asma grave negli adulti e nei bambini.

Bronco Pneumopatia Cronica Ostruttiva (BPCO)

<Nomi di fantasia> è indicato per il trattamento sintomatico di pazienti con BPCO grave ($FEV_1 < 50\%$ del normale previsto) ed una storia di riacutizzazioni ripetute, che abbiano sintomi significativi nonostante la terapia regolare con broncodilatatori.

4.2 Posologia e modo di somministrazione

<Nomi di fantasia> deve essere impiegato esclusivamente per uso inalatorio.

I pazienti devono essere informati che l'assunzione regolare della terapia con <nomi di fantasia>, al fine di ricavarne il miglior beneficio, è necessaria anche quando essi non sono sintomatici.

I pazienti devono essere sottoposti ad una verifica medica regolare della loro condizione, in modo da garantire che il dosaggio assunto di <nomi di fantasia> rimanga ottimale e venga modificato solo su indicazione medica. La dose deve essere graduata al livello inferiore compatibile con un efficace controllo dei sintomi. Quando il controllo dei sintomi viene mantenuto con il dosaggio più basso della combinazione somministrato due volte al giorno, allora il passo successivo può comportare, a titolo di prova, la somministrazione del solo corticosteroide inalatorio. In alternativa, i pazienti che richiedano una terapia con un beta-2-agonista a lunga durata d'azione possono essere passati al trattamento con <nomi di fantasia> somministrato una volta al giorno se, a giudizio del medico, esso costituisca una terapia adeguata per mantenere il controllo della malattia. La mono-somministrazione giornaliera deve essere effettuata alla sera se il paziente ha precedenti di sintomi notturni ed al mattino qualora il paziente abbia precedenti di sintomi prevalentemente diurni.

Deve essere prescritta la dose di <nomi di fantasia> contenente il dosaggio di fluticasone propionato appropriato per la gravità della patologia. Se per un paziente si rende necessaria la somministrazione di dosaggi al di fuori di quelli consigliati, dovranno essere somministrate dosi appropriate di beta agonista e/o corticosteroide.

Dosi consigliate:

Asma

Adulti ed adolescenti dai 12 anni in su:

Una dose da 50 microgrammi di salmeterolo e 100 microgrammi di fluticasone propionato due volte al giorno.

oppure

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

oppure

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

Bambini dai 4 anni in su:

Una dose da 50 microgrammi di salmeterolo e 100 microgrammi di fluticasone propionato due volte al giorno.

Non sono disponibili dati sull'uso di <nomi di fantasia> in bambini di età inferiore ai 4 anni.

BPCO

Adulti:

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

Speciali gruppi di pazienti:

Non è necessario aggiustare la dose in pazienti anziani oppure nei pazienti con insufficienza renale. Non vi sono dati disponibili sull'uso di <nomi di fantasia> in pazienti con insufficienza epatica.

Come impiegare il Diskus

L'apparecchio viene aperto ed attivato facendo scorrere la leva. Il boccaglio viene quindi posto in bocca e le labbra chiuse intorno ad esso. La dose può quindi essere inalata e l'apparecchio chiuso.

4.3 Controindicazioni

<Nomi di fantasia> è controindicato in pazienti con ipersensibilità ai principi attivi o ad uno qualsiasi degli eccipienti.

4.4 Avvertenze speciali e opportune precauzioni d'impiego

Il trattamento dell'asma deve essere eseguito normalmente sulla base di un programma graduale e la risposta del paziente deve essere controllata sia clinicamente che mediante test di funzionalità respiratoria.

<Nomi di fantasia> 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. <Nomi di fantasia> non è indicato per il trattamento iniziale dell'asma fino a che non siano stati stabiliti la necessità ed il dosaggio approssimativo del corticosteroide.

L'aumento dell'uso di broncodilatatori a breve durata d'azione per il sollievo dei sintomi è indice di un peggioramento del controllo ed i pazienti dovrebbero 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. Il paziente deve essere esaminato da un medico anche ogni volta che il dosaggio impiegato di <nomi di fantasia> non sia stato in grado di fornire un adeguato controllo dell'asma.

Sia nei pazienti con asma che in quelli con BPCO, deve essere presa in considerazione la possibilità di somministrare una terapia corticosteroidea addizionale.

Il trattamento con <nomi di fantasia> non deve essere interrotto bruscamente in pazienti con asma a causa del rischio che si verifichi una riacutizzazione. La terapia deve essere aggiustata, riducendo la dose sotto controllo medico. Anche nel caso dei pazienti con BPCO, l'interruzione della terapia può essere associata ad un peggioramento dei sintomi e dovrebbe essere eseguita sotto controllo medico.

Come con tutti i farmaci inalatori contenenti corticosteroidi, <nomi di fantasia> deve essere somministrato con cautela a pazienti con tubercolosi polmonare.

<Nomi di fantasia> deve essere somministrato con cautela in pazienti con gravi patologie cardiovascolari, incluse anomalie del ritmo cardiaco, diabete mellito, ipokaliemia non trattata o tireotossicosi.

Come conseguenza della terapia sistemica con beta-2-agonisti si può verificare ipokaliemia potenzialmente grave ma i livelli plasmatici di salmeterolo che si ottengono, a seguito dell'inalazione di dosi terapeutiche, sono molto bassi.

Come con altre terapie inalatorie si può verificare broncospasmo paradossale con un immediato aumento del respiro affannoso dopo l'assunzione della dose. Si deve immediatamente sospendere la terapia con <nomi di fantasia>, verificare le condizioni del paziente ed istituire, se necessario, una terapia alternativa.

<Nomi di fantasia> contiene lattosio fino a 12,5 milligrammi per singola dose. Questa quantità normalmente non determina problemi in pazienti intolleranti al lattosio.

In particolare nei pazienti dove esiste motivo di supporre che la funzione surrenale sia compromessa da una precedente terapia steroidea sistemica, il passaggio alla terapia con <nomi di fantasia> deve essere effettuato con cautela.

Con qualsiasi corticosteroide inalatorio si possono verificare effetti sistemici, particolarmente ad alte dosi prescritte per lunghi periodi di tempo. E' molto meno probabile che tali effetti si verifichino rispetto a quanto avviene con i corticosteroidi orali. I possibili effetti sistemici includono: soppressione surrenale, ritardo della crescita in bambini ed adolescenti, diminuzione della densità minerale ossea, cataratta e glaucoma. E' importante quindi che, nei pazienti asmatici, la dose di corticosteroide inalatorio sia aggiustata alla dose più bassa alla quale viene mantenuto un efficace controllo.

Si raccomanda che l'altezza dei bambini che ricevono un trattamento prolungato con corticosteroide inalatorio venga controllata con regolarità.

Deve essere presa in considerazione la necessità di effettuare una copertura addizionale con corticosteroide sistemico durante periodi di stress o in caso di chirurgia elettiva.

I benefici della terapia inalatoria con fluticasone propionato dovrebbero minimizzare la necessità di ricorrere alla terapia corticosteroidea orale, tuttavia i pazienti trasferiti dalla terapia steroidea orale possono rimanere a rischio di insufficienza della riserva surrenale per un considerevole periodo di tempo. Possono anche essere a rischio i pazienti che abbiano richiesto in passato la somministrazione di corticosteroidi ad alte dosi in situazione di emergenza. Tale possibilità di un'insufficienza surrenale residua dovrebbe 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 corticosteroidea sistemica. Il grado di insufficienza surrenale può richiedere la valutazione dello specialista prima di adottare procedure specifiche.

4.5 Interazioni con altri medicinali ed altre forme di interazione

A causa delle concentrazioni plasmatiche estremamente ridotte che si raggiungono dopo la somministrazione per via inalatoria, è generalmente improbabile che si verifichino interazioni clinicamente significative. Si deve porre attenzione quando vengono somministrati farmaci noti per essere forti inibitori dell'enzima CYP3A4 (es. ketoconazolo, ritonavir) dal momento che esiste la possibilità di un aumento dell'esposizione sistemica al Fluticasone propionato. Qualsiasi aumento dell'esposizione durante terapia concomitante a lungo termine può dar luogo ad una aumentata soppressione della secrezione del cortisolo. Sono stati segnalati alcuni casi di tali interazioni farmacologiche significative (vedi 4.4 Speciali avvertenze e precauzioni per l'uso). In pazienti con asma dovrebbero essere evitati i beta-bloccanti selettivi e non selettivi, a meno che non sussistano ragioni che costringano al loro impiego.

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

4.6 Gravidanza ed allattamento

Non ci sono dati sufficienti circa l'uso del salmeterolo e fluticasone propionato durante la gravidanza e l'allattamento nell'uomo per stabilirne i possibili effetti dannosi. In studi nell'animale sono state riscontrate anomalie fetali a seguito di somministrazione di beta-2-agonisti e glucocorticosteroidi (vedi 5.3 "Dati preclinici di sicurezza").

La somministrazione di <nomi di fantasia> nelle donne in stato di gravidanza dovrebbe 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.

Non sono disponibili dati sull'uso durante l'allattamento. Nei ratti, sia il salmeterolo che il fluticasone propionato sono escreti nel latte. La somministrazione di <nomi di fantasia> in donne che stanno allattando al seno deve essere presa in considerazione solo nel caso in cui il beneficio atteso per la madre sia maggiore dei possibili rischi per il bambino.

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

Non sono stati effettuati studi sulla capacità di guidare veicoli e sull'uso di macchinari.

4.8 Effetti indesiderati

Poiché <nomi di fantasia> contiene salmeterolo e fluticasone propionato, ci si può attendere il tipo e la gravità delle reazioni avverse associate a ciascuno dei due componenti. Non si osserva incidenza di effetti indesiderati addizionali a seguito della somministrazione concomitante dei due composti. Come con altra terapia inalatoria si può verificare broncospasmo paradossale.

Di seguito sono riportati gli eventi avversi che sono stati associati con il salmeterolo od il fluticasone propionato.

Salmeterolo:

Sono stati segnalati gli effetti collaterali farmacologici del trattamento con beta-2-agonisti, quali: tremore, palpitazioni e cefalea, ma essi tendono ad essere transitori ed a ridursi con il proseguimento regolare della terapia.

In alcuni pazienti si possono verificare aritmie cardiache (incluse fibrillazione atriale, tachicardia sopraventricolare ed extrasistolia).

Sono stati segnalati casi di artralgia, mialgia, crampi muscolari, irritazione orofaringea e reazioni di ipersensibilità, inclusi rash, edema ed angioedema.

Fluticasone propionato:

In alcuni pazienti si possono verificare raucedine e candidiasi (mughetto) della bocca e della gola. Sia la raucedine che l'incidenza di candidiasi possono essere ridotte risciacquando la bocca con acqua dopo l'uso di <nomi di fantasia>. La candidiasi sintomatica può essere trattata con terapia topica antifungina mentre si prosegue il trattamento con <nomi di fantasia>.

Sono state segnalate reazioni di ipersensibilità cutanea.

Sono stati segnalati rari casi di edema del viso e del cavo orofaringeo.

I possibili effetti sistemici includono l'inibizione della funzione surrenale, il ritardo della crescita in bambini ed adolescenti, la diminuzione della densità minerale ossea, cataratta e glaucoma. (vedi 4.4 "Speciali avvertenze e precauzioni per l'uso").

Studi clinici con <nomi di fantasia>:

Sono stati riportati comunemente (> 1/100 e < 1/10) i seguenti effetti indesiderati: Raucedine/disfonia, irritazione della gola, cefalea, candidiasi della bocca e della gola e palpitazioni.

4.9 Sovradosaggio

Dagli studi clinici condotti non sono disponibili dati circa il sovradosaggio con <nomi di fantasia>, tuttavia si riportano di seguito i dati disponibili sul sovradosaggio con entrambi i farmaci presi singolarmente.

I segni ed i sintomi del sovradosaggio di salmeterolo sono tremore, cefalea e tachicardia. Gli antidoti preferiti sono i beta-bloccanti cardioselettivi che dovrebbero essere impiegati con cautela in pazienti con una storia di broncospasmo. Se la terapia con <nomi di fantasia> deve essere interrotta a causa di sovradosaggio della componente beta-agonista del farmaco, si deve prendere in considerazione la necessità di adottare un'appropriate terapia steroidea sostitutiva. Inoltre si può verificare ipokaliemia e deve essere presa in considerazione la somministrazione addizionale di potassio.

L'inalazione acuta di fluticasone propionato in dosi superiori a quelle raccomandate può condurre ad una soppressione temporanea della funzione surrenale. Ciò non richiede l'adozione di misure di emergenza in quanto la funzione surrenale viene recuperata in alcuni giorni come dimostrato dalle misurazioni del cortisolo plasmatico. Tuttavia, qualora il dosaggio superiore a quello raccomandato venga assunto continuativamente per periodi di tempo prolungato, può aver luogo un certo grado di soppressione surrenale. Può essere necessario il monitoraggio della riserva surrenale. In caso di sovradosaggio da fluticasone propionato, la terapia con <nomi di fantasia> può essere continuata ad un dosaggio idoneo al controllo dei sintomi (Vedere 4.4 "Speciali avvertenze e precauzioni per l'uso").

5. PROPRIETÀ FARMACOLOGICHE

5.1 Proprietà farmacodinamiche

Gruppo farmacoterapeutico: adrenergici ed altri antiasmatici, Codice ATC: R03AK06

Studi Clinici nella BPCO:

Studi clinici controllati con placebo, della durata di 6 e 12 mesi, hanno dimostrato che l'uso regolare di <nomi di fantasia> 50/500 microgrammi migliora la funzionalità polmonare, riduce la dispnea e l'uso di farmaci per il controllo dei sintomi. Durante il periodo di 12 mesi il rischio che si verificano riacutizzazioni di BPCO era ridotto, rispetto al placebo, da 1,42 a 0,99 all'anno ed il rischio di riacutizzazioni che richiedono il trattamento con corticosteroidi orali era ridotto significativamente, rispetto al placebo, da 0,81 a 0,47 all'anno.

Meccanismo di azione:

Il <nomi di fantasia> contiene Salmeterolo e Fluticasone propionato che hanno differenti meccanismi di azione. Di seguito viene discusso il rispettivo meccanismo di azione di entrambi i farmaci:

Salmeterolo:

Il Salmeterolo è un agonista selettivo dei beta-2-adrenocettori a lunga durata di azione (12 ore) dotato di una lunga catena laterale che si lega all'esosito del recettore.

Salmeterolo produce una broncodilatazione di più lunga durata, fino a 12 ore, rispetto a quella ottenuta con le dosi raccomandate dei beta-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 del polmone, con conseguente riduzione dei sintomi e delle esacerbazioni dell'asma, senza gli effetti collaterali osservati a seguito della somministrazione sistemica dei corticosteroidi.

5.2 Proprietà farmacocinetiche

La farmacocinetica di Salmeterolo e Fluticasone propionato somministrati contemporaneamente per via inalatoria è simile a quella di ciascuno dei due composti somministrati separatamente. Pertanto ai fini delle valutazioni di farmacocinetica ciascuno dei due componenti può essere considerato separatamente.

Salmeterolo:

Il Salmeterolo agisce localmente nel polmone e pertanto i livelli plasmatici non sono indicativi dell'effetto terapeutico. Inoltre sono disponibili solo dati limitati sulla farmacocinetica del Salmeterolo in conseguenza della difficoltà tecnica di analizzare il farmaco nel plasma causata dalle basse concentrazioni plasmatiche che si riscontrano alle dosi terapeutiche somministrate per via inalatoria (circa 200 picogrammi/ml o meno).

Fluticasone propionato:

La biodisponibilità assoluta del Fluticasone propionato somministrato per via inalatoria in volontari sani varia approssimativamente fra il 10 ed il 30 % della dose nominale in base al tipo di erogatore impiegato per l'inalazione. Nei pazienti asmatici o con BPCO è stato osservato un livello inferiore di esposizione sistemica al fluticasone propionato somministrato per via inalatoria.

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

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

Il legame con le proteine plasmatiche è del 91 %.

Il Fluticasone propionato viene eliminato molto rapidamente dalla circolazione sistemica, principalmente mediante metabolismo in un composto acido carbossilico inattivo, ad opera dell'enzima CYP3A4 del sistema del citocromo P450. Sono stati rilevati nelle feci altri metaboliti non identificati.

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

5.3 Dati preclinici di sicurezza

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

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

6. INFORMAZIONI FARMACEUTICHE

6.1 Elenco degli eccipienti

Lattosio monoidrato

6.2 Incompatibilità

Non pertinente

6.3 Periodo di validità

18 mesi

6.4 Speciali precauzioni per la conservazione

Conservare a temperatura non superiore a 30°C.

6.5 Natura e contenuto del contenitore

La polvere per inalazione è contenuta in blister costituiti da una base preformata di PVC, coperta da alluminio laminato pelabile. La striscia a nastro è contenuta in un apparecchio plastico prestampato.

Gli apparecchi in materiale plastico sono disponibili in scatole di cartone che contengono:

- 1 DISKUS da 28 dosi
- o 1 DISKUS da 60 dosi
- o 2 DISKUS da 60 dosi
- o 3 DISKUS da 60 dosi
- o 10 DISKUS da 60 dosi

Non tutte le confezioni possono trovarsi in commercio

6.6 Istruzioni per l'impiego e la manipolazione

Il DISKUS eroga una polvere che viene inalata nei polmoni.

Un contatore di dosi sul DISKUS indica il numero di dosi rimaste.

Per le istruzioni dettagliate per l'uso vedere il Foglio Illustrativo per il Paziente.

7. TITOLARE DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

Da completare

8. NUMERO DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

Da completare

9. DATA DELLA PRIMA AUTORIZZAZIONE/ RINNOVO DELL'AUTORIZZAZIONE

Da completare

10. DATA DI (PARZIALE) REVISIONE DEL TESTO

Da completare