

Aprile 2011

Raccomandazioni sull'uso sicuro dei Beta Agonisti a lunga durata d'azione (LABA) nella gestione dell'asma

Gentile Dottoressa, Gentile Dottore,

l'AIFA, in collaborazione con IFIACI, UIP, SIAIP, SIMRI e Progetto LIBRA* e sentite le Aziende produttrici, desidera richiamare l'attenzione dei medici prescrittori sull'uso sicuro dei Beta Agonisti a lunga durata d'azione (LABA) nella gestione dell'asma negli adulti e nei bambini.

I LABA, in particolare salmeterolo e formoterolo impiegati nell'asma, devono essere utilizzati soltanto in aggiunta ad un corticosteroide inalatorio e i dosaggi devono essere monitorati attentamente.

I LABA sono medicinali dispensabili su prescrizione medica, indicati, per la loro potente e prolungata azione bronco-dilatatrice, nella terapia dell'asma bronchiale e della broncopneumopatia cronica ostruttiva (BPCO). Le Linee Guida Internazionali (GINA) sul trattamento dell'asma, raccomandano l'uso di LABA, in particolare di salmeterolo e formoterolo, come terapia di mantenimento nei pazienti con asma bronchiale da moderata a grave ed esclusivamente come terapia aggiuntiva ai corticosteroidi inalatori. Il formoterolo, esercita il suo effetto broncodilatatore più rapidamente del salmeterolo e pertanto alcuni medicinali contenenti formoterolo per via inalatoria sono anche indicati per un sollievo sintomatico rapido della bronco-ostruzione.

La sicurezza dei LABA, in particolare di formoterolo e salmeterolo, nella gestione dell'asma era stata già revisionata in Europa negli anni scorsi, quando la loro sicurezza era stata messa in discussione, dopo che i risultati di due ampi studi clinici controllati randomizzati^{1,2} avevano indicato un aumentato rischio di eventi correlati con l'asma e di morte associata all'uso di salmeterolo. Anche una metanalisi pubblicata in letteratura³ sembrava riflettere questo risultato. A seguito di ulteriori dati provenienti da importanti studi pubblicati di recente, l'EMA ha avviato nel 2010 una completa rivalutazione di sicurezza dei LABA nella gestione dell'asma, in bambini e adulti, per valutare la necessità di ulteriori azioni regolatorie.

La rivalutazione ha tenuto conto dei dati epidemiologici sulla prevalenza dell'asma^{4,5}, metanalisi pubblicate in letteratura scientifica^{6,7}, metanalisi pubblicate e non pubblicate predisposte dall'FDA⁸ e dalle Aziende titolari di autorizzazioni al commercio⁹, revisioni Cochrane¹⁰⁻¹⁵ e studi osservazionali¹⁶⁻²².

Sulla base della revisione di tali dati, l'EMA ha concluso che non è necessaria alcuna azione regolatoria e che tutte le raccomandazioni per l'uso sicuro di prodotti medicinali contenenti formoterolo e salmeterolo, precedentemente definite, sono già riflesse in modo appropriato nelle informazioni sul prodotto (Riassunto delle Caratteristiche del Prodotto e Foglio Illustrativo). Si ritiene comunque opportuno ribadire tali raccomandazioni, come di seguito riportato:

- nell'asma i LABA devono essere prescritti sempre come terapia aggiuntiva ai corticosteroidi inalatori e soltanto quando i corticosteroidi inalatori da soli non forniscano un adeguato controllo dei sintomi;
- la terapia con i LABA deve essere instaurata a bassa dose e deve essere effettuato un adeguato controllo dell'effetto della terapia prima di considerare l'opportunità di aumentare la dose; i pazienti che presentano un'asma grave o un rapido peggioramento dell'asma non devono iniziare i LABA come monoterapia; la terapia con i LABA deve essere interrotta in assenza di benefici;
- la terapia con i LABA deve essere controllata regolarmente. Una volta raggiunto, in modo stabile, un buon controllo dell'asma, si deve considerare l'opportunità di ridurre la dose di LABA fino a sospenderne l'impiego;
- i LABA non devono essere prescritti per la prevenzione o per il sollievo dei sintomi dell'asma indotti dall'esercizio fisico ove non necessari per il controllo dell'asma e comunque mai in assenza di regolare terapia con i corticosteroidi per via inalatoria;
- se appropriato, l'impiego di prodotti di associazione LABA-corticosteroidi per inalazione può risultare preferibile rispetto ai singoli componenti, per aumentare la compliance al trattamento congiunto.

L'AIFA coglie l'occasione per ricordare a tutti i medici e ai farmacisti l'importanza della segnalazione delle sospette reazioni avverse da farmaci, quale strumento indispensabile per confermare un rapporto beneficio rischio favorevole nelle reali condizioni di impiego. La presente Nota Informativa viene anche pubblicata sul sito dell'AIFA (www.agenziafarmaco.it), la cui consultazione regolare è raccomandata per la migliore informazione professionale e di servizio al cittadino.

Questa Nota Informativa, preparata dall'AIFA in collaborazione con IFIACI, UIP, SIAIP, SIMRI e Progetto LIBRA, riguarda tutti i medicinali contenenti formoterolo e salmeterolo, ed è stata distribuita dalle Aziende produttrici con il coordinamento di Farmindustria e Assogenerici.

*IFIACI, Federazione delle Società Italiane di Immunologia, Allergologia ed Immunologia Clinica (SIAIC, Società Italiana di Allergologia e Immunologia Clinica); SIICA, Società Italiana di Immunologia, Immunologia Clinica e Allergologia; AAITO, Associazione Allergologi-Immunologi Territoriali e Ospedalieri);

UIP, Unione Italiana per la Pneumologia (SIMeR, Società Italiana di Medicina Respiratoria; AIPO, Associazione Italiana Pneumologi Ospedalieri);

SIAIP, Società Italiana di Allergologia e Immunologia Pediatrica;

SIMRI, Società Italiana Malattie Respiratorie Infantili;

Progetto LIBRA (Linee-guida Italiane per la Broncopneumopatia cronica ostruttiva, la Rinite e l'Asma)

**L'Ufficio di Farmacovigilanza
dell'Agenzia Italiana del Farmaco**

Bibliografia

1. Castle W, Fuller R, Hall J, Palmer J. Serevent nationwide surveillance study: comparison of salmeterol with salbutamol in asthmatic patients who require regular bronchodilator treatment. *Br Med J.* 1993; 306: 1034-1037.
2. Nelson H, Weiss ST, Bleecker ER, Yancey SW, Dorinsky PM; SMART Study Group. The Salmeterol Multicenter Asthma Research Trial: a comparison of usual pharmacotherapy for asthma or usual pharmacotherapy plus salmeterol. *Chest.* 2006; 129: 15-26.
3. Salpeter SR, Buckley NS, Ormiston TM, Salpeter EE. Meta-analysis: effect of long-acting beta-agonists on severe asthma exacerbations and asthma-related deaths. *Ann Intern Med.* 2006; 144: 904-912.
4. Anderson HR, Gupta R, Strachan DP, Limb ES. 50 years of asthma: UK trends from 1955 to 2004. *Thorax.* 2007; 62: 85-90.
5. Severe asthma across Europe: a review of available data [report commissioned by Asthma UK]. London: Lung & Asthma Information Society; July 2005.
6. Bateman E, Nelson H, Bousquet J, Kral K, Sutton L, Ortega H, Yancey S. Metaanalysis: effects of adding salmeterol to inhaled corticosteroids on serious asthma-related events. *Ann Intern Med.* 2008; 149: 33-42.
7. Rodrigo GJ, Moral VP, Marcos LG, Castro-Rodriguez JA. Safety of regular use of long-acting beta agonists as monotherapy or added to inhaled corticosteroids in asthma: a systematic review. *Pulm Pharmacol Ther.* 2009; 22: 9-19.
8. Long-acting beta-agonists and adverse asthma events meta-analysis [statistical briefing package for Joint Meeting of the Pulmonary-Allergy Drugs Advisory Committee, Drug Safety and Risk Management Advisory Committee and Pediatric Advisory Committee on 10-11 December 2008]. US Food and Drug Administration; 12 Nov 2008.
9. Benefit risk assessment of salmeterol for the treatment of asthma in adults and children [briefing document for Joint Meeting of the Pulmonary-Allergy Drugs Advisory Committee, Drug Safety and Risk Management Advisory Committee and Pediatric Advisory Committee on 10-11 December 2008]. Glaxo Smith Kline. Available on the FDA website <http://www.fda.gov/> (last accessed on 21 Oct 2010).
10. Cates CJ, Cates MJ, Lasserson TJ. Regular treatment with formoterol for chronic asthma: serious adverse events. *Cochrane Database Syst Rev.* 2008; issue 4: CD006923.
11. Cates CJ, Cates MJ. Regular treatment with salmeterol for chronic asthma: serious adverse events. *Cochrane Database Syst Rev.* 2008; issue 3: CD006363.
12. Greenstone IR, Ni Chroinin MN, Masse V, et al. Combination of inhaled long-acting beta2-agonists and inhaled steroids versus higher dose of inhaled steroids in children and adults with persistent asthma. *Cochrane Database Syst Rev.* 2005; issue 4: CD005533.
13. Ni CM, Greenstone IR, Ducharme FM. Addition of inhaled long-acting beta2-agonists to inhaled steroids as first line therapy for persistent asthma in steroid-naïve adults. *Cochrane Database Syst Rev.* 2005; issue 2; CD005307.
14. Ni Chroinin M, Lasserson TJ, Greenstone I, Ducharme FM. Addition of long-acting beta-agonists to inhaled corticosteroids for chronic asthma in children. *Cochrane Database Syst Rev.* 2009; issue 3: CD007949.
15. Walters EH, Gibson PG, Lasserson TJ, Walters JAE. Long-acting beta2-agonists for chronic asthma in adults and children where background therapy contains varied or no inhaled corticosteroid. *Cochrane Database of Syst Rev.* 2007; issue 1: CD001385.
16. Wilton LV, Shakir SA. A post-marketing surveillance study of formoterol (Foradil): its use in general practice in England. *Drug Saf.* 2002; 25: 213-223.
17. Mann RD, Kubota K, Pearce G, Wilton L. Salmeterol: a study by prescription-event monitoring in a UK cohort of 15,407 patients. *J Clin Epidemiol.* 1996; 49: 247-250.
18. Perrio MJ, Wilton LV, Shakir SA. A modified prescription-event monitoring study to assess the introduction of Seretide Evohaler in England: an example of studying risk monitoring in pharmacovigilance. *Drug Saf.* 2007; 30: 681-695.
19. Sekhsaria S, Alam M, Sait T, et al. Efficacy and safety of inhaled corticosteroids in combination with a long-acting beta2-agonist in asthmatic children under age 5. *J Asthma.* 2004; 41: 572-582.
20. Nguyen WT, Stewart C, Fisher K, Tolley E, Lew DB, Self TH. Maintenance asthma treatment with fluticasone propionate/salmeterol combination via Diskus: effect on outcomes in inner-city children enrolled in TennCare. *Allergy Asthma Proc.* 2005; 26: 129-134.
21. Stempel DA, Riedel AA, Carranza Rosenzweig JR. Resource utilization with fluticasone propionate and salmeterol in a single inhaler compared with other controller therapies in children with asthma. *Curr Med Res Opin.* 2006; 22: 463-447.
22. Lyell PJ, Villanueva E, Burton D, Freezer NJ, Bardin Pg. Risk factors for intensive care in children with acute asthma. *Respirology.* 2005; 10: 436-441.