

## RIASSUNTO DELLE CARATTERISTICHE DEL PRODOTTO

### 1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE

ATIMOS 12 mcg/erogazione soluzione pressurizzata per inalazione.

### 2. COMPOSIZIONI QUALITATIVA E QUANTITATIVA

Ogni erogazione contiene:

Principio attivo: formoterolo fumarato 12 microgrammi.

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

### 3. FORMA FARMACEUTICA

Soluzione pressurizzata per inalazione.

Contiene come propellente HFA 134a – norflurano, non dannoso per l'ozono stratosferico.

### 4. INFORMAZIONI CLINICHE

#### 4.1 Indicazioni terapeutiche

Prevenzione e trattamento del broncospasmo in pazienti con broncopneumopatie ostruttive, quali asma bronchiale e bronchite cronica, con o senza enfisema, come pure del broncospasmo indotto da allergeni, da sforzo o da freddo.

Dal momento che il farmaco è dotato di una azione molto protratta nel tempo (sino alle 12 ore), una terapia di mantenimento di due somministrazioni quotidiane è in grado di controllare quelle forme broncospastiche di frequente riscontro nelle broncopneumopatie croniche, sia di giorno che di notte.

#### 4.2 Posologia e modo di somministrazione

La terapia è riservata agli adulti, compresi i pazienti anziani, ed ai bambini oltre i 6 anni di età.

##### Posologia

- **Terapia di mantenimento e profilassi:** da uno a due spruzzi da 12 mcg (12-24 mcg) due volte al giorno.

Se necessario possono essere assunti durante il giorno per il sollievo dai sintomi uno o due spruzzi aggiuntivi oltre a quelli prescritti per la terapia di mantenimento.

Comunque se la necessità di spruzzi aggiuntivi è più che occasionale (per es. più di due giorni alla settimana) deve essere richiesto un ulteriore parere medico per rivedere la terapia, in quanto questo può significare che si sta verificando un peggioramento della malattia di base.

- **Profilassi del broncospasmo da sforzo o prima di un'inevitabile esposizione ad allergene noto:** deve essere inalato uno spruzzo da 12 mcg, con 15 minuti circa di anticipo. In pazienti con asma grave possono essere necessari due spruzzi da 12 mcg.

##### Modo di somministrazione

##### **Istruzioni per l'uso**

**Per l'utilizzo eseguire le seguenti operazioni:**

Il buon esito del trattamento dipende da un corretto uso dell'inalatore.

Prova del funzionamento dell'inalatore: prima di impiegare l'inalatore per la prima volta oppure se esso non sia stato usato per tre giorni o più, rimuovere la chiusura di protezione del boccaglio premendolo delicatamente sui lati e premere una volta nell'aria per rilasciare una erogazione in modo da assicurarsi dell'effettivo funzionamento.

Nell'uso seguire attentamente le seguenti istruzioni:

- 1) tenere l'erogatore tra il pollice e l'indice, con il boccaglio dalla parte inferiore;
- 2) togliere la chiusura di protezione;

- 3) effettuare una espirazione completa e quindi collocare il boccaglio tra le labbra ben chiuse;
- 4) inspirare a lungo e profondamente con la sola bocca, contemporaneamente premere con l'indice una sola volta.

Terminata l'inspirazione trattenere il respiro il più a lungo possibile.

Terminate le inalazioni, richiudere il boccaglio con la chiusura di protezione. Il boccaglio va sempre tenuto pulito. La pulizia va effettuata con acqua tiepida, dopo aver estratto il contenitore sotto pressione.

Nei bambini le inalazioni devono essere effettuate sotto la sorveglianza di un adulto. È utile chiudere le narici del bambino durante l'inalazione.

#### **4.3 Controindicazioni**

Ipersensibilità al principio attivo, ad uno qualsiasi degli eccipienti elencati al paragrafo 6.1 o ad altre sostanze strettamente correlate dal punto di vista chimico. Controindicato in gravidanza e nell'allattamento (vedere paragrafo 4.6 "Fertilità, gravidanza e allattamento"). Bambini di età inferiore ai 6 anni, poiché l'esperienza in questa fascia d'età non è sufficiente.

#### **4.4 Avvertenze speciali e precauzioni di impiego**

ATIMOS non deve essere impiegato (e non è sufficiente) come primo trattamento per l'asma.

Sebbene ATIMOS possa essere prescritto come terapia aggiuntiva quando i corticosteroidi inalatori non forniscono un adeguato controllo dei sintomi dell'asma, i pazienti non devono iniziare la terapia con ATIMOS durante un episodio acuto grave di riacutizzazione dell'asma, o se hanno un significativo peggioramento o un'asma che peggiora acutamente.

Durante il trattamento con ATIMOS possono verificarsi gravi eventi avversi correlati con l'asma ed episodi di riacutizzazione. I pazienti devono essere invitati a proseguire il trattamento ma a rivolgersi al medico se i sintomi dell'asma restano non controllati o peggiorano dopo l'inizio della terapia con ATIMOS.

Una volta che i sintomi dell'asma sono controllati, si può considerare l'opportunità di ridurre gradualmente la dose di ATIMOS.

È importante controllare regolarmente i pazienti dal momento in cui si inizia a ridurre il dosaggio del trattamento. Deve essere impiegata la più bassa dose efficace di ATIMOS.

Non superare la dose massima giornaliera.

##### ***Terapia antiinfiammatoria***

In generale, se viene richiesta una regolare terapia con  $\beta_2$ -agonisti, i pazienti asmatici dovrebbero ricevere una regolare terapia antiinfiammatoria con corticosteroidi. Pertanto se viene raccomandata una terapia con ATIMOS si dovrebbe anche valutare la necessità di prescrivere, in aggiunta, una terapia antiinfiammatoria.

Se i pazienti asmatici ricevono già tale terapia (a base di corticosteroidi inalatori od orali) questa dovrebbe essere continuata senza alcuna modifica, anche quando si manifesti un miglioramento dei sintomi. Qualora la sintomatologia persistesse o si rendesse necessario un aumento della dose di ATIMOS, vanno prese in considerazione la possibilità di un peggioramento della malattia di base e la necessità di rivedere la terapia.

##### ***Malattie concomitanti***

Deve essere posta particolare cautela nei pazienti che presentino blocco atrioventricolare di terzo grado, stenosi subaortica ipertrofica idiopatica, cardiomiopatia ipertrofica ostruttiva, ipertiroidismo severo, feocromocitoma, ipertensione grave, aritmie, aneurismi o altri gravi disturbi cardiovascolari quali cardiopatia ischemica, tachiaritmia o grave insufficienza cardiaca, infarto del miocardio, scompenso cardiaco, diabete mellito, ipertrofia prostatica, glaucoma.

Il formoterolo può indurre un prolungamento dell'intervallo QTc. Deve essere adottata cautela quando il medicinale viene somministrato a pazienti con prolungamento dell'intervallo QTc (intervallo QTc > di 0,44 secondi), e a pazienti trattati con farmaci che influiscono sull'intervallo QTc (vedere paragrafo 4.5 "Interazioni con altri medicinali ed altre forme d'interazione").

**A causa dell'effetto iperglicemizzante dei  $\beta_2$ -stimolanti, nei pazienti diabetici dovrebbero essere prescritti ulteriori controlli della glicemia.**

#### **Ipopotassiemia**

La terapia con farmaci  $\beta_2$ -agonisti potenzialmente può provocare una grave ipokaliemia. Particolare cautela deve essere posta in pazienti affetti da asma grave poiché questo effetto può essere potenziato dall'ipossia e da trattamenti concomitanti con derivati xantini, steroidi o diuretici.

Si raccomanda di monitorare i livelli plasmatici di potassio in queste particolari condizioni.

#### **Broncospasmo paradossso**

Come per altre terapie inalatorie, si deve tenere presente la possibilità di insorgenza di broncospasmo paradossso. In questi casi la terapia deve essere immediatamente sospesa e deve essere istituita un'altra terapia.

Si raccomanda di attenersi scrupolosamente alla posologia consigliata per evitare l'insorgenza di gravi effetti collaterali, soprattutto di tipo cardiovascolare.

ATIMOS contiene 8,9 mg di alcol in ogni erogazione, che è equivalente a 0,25 mg/kg per dose, per 2 erogazioni negli adulti ed equivalente a 0,89 mg/kg per dose per 2 erogazioni nei bambini. La piccola quantità di alcol in questo medicinale non produrrà effetti rilevanti.

### **4.5 Interazioni con altri medicinali ed altre forme di interazione**

Non sono stati effettuati studi specifici di interazione con ATIMOS.

ATIMOS contiene una piccola quantità di etanolo. Esiste la teorica possibilità di un'interazione con disulfiram o metronidazolo, in soggetti particolarmente sensibili in trattamento con tali farmaci.

Esiste il rischio teorico che il trattamento concomitante con altri farmaci noti per prolungare l'intervallo QTc possa causare interazione farmacodinamica con il formoterolo ed aumentare il possibile rischio di aritmie ventricolari. Esempi di tali farmaci includono alcuni antistaminici (per es. terfenadina, astemizolo, mizolastina), alcuni antiaritmici (per es. chinidina, disopiramide, procainamide), eritromicina e antidepressivi triciclici.

Il trattamento concomitante con altri simpaticomimetici, quali altri  $\beta_2$  agonisti o efedrina, può potenziare gli effetti indesiderati di ATIMOS e può richiedere una titolazione del dosaggio.

La somministrazione contemporanea di altri farmaci ad azione adrenergica non è raccomandabile, a causa della possibilità di un potenziamento degli effetti collaterali cardiovascolari.

La contemporanea somministrazione di ATIMOS a pazienti in trattamento con inibitori delle MAO o con antidepressivi triciclici deve essere effettuata con cautela, perché può risultare potenziata l'azione dei  $\beta_2$ -agonisti sul sistema cardiovascolare.

Il trattamento concomitante con derivati xantini, steroidi o diuretici quali tiazidici e diuretici dell'ansa può potenziare l'effetto ipokaliemizzante dei  $\beta_2$ -stimolanti. L'ipokaliemia indotta da  $\beta_2$ -stimolanti può aumentare la possibilità di insorgenza di aritmie cardiache nei pazienti trattati con digitalici (vedi anche sezione 4.4 "Avvertenze speciali e opportune precauzioni d'impiego").

I beta-bloccanti possono diminuire o antagonizzare l'effetto di ATIMOS. Pertanto il farmaco non dovrebbe essere somministrato contemporaneamente a farmaci beta-bloccanti (inclusi i colliri) se non in caso di effettiva necessità.

I trattamenti con  $\beta_2$  agonisti possono determinare un aumento dei livelli ematici di insulina, acidi grassi liberi, glicerolo e corpi chetonici.

I pazienti che ricevono una concomitante anestesia con idrocarburi alogenati hanno un elevato rischio di aritmie cardiache.

Gli effetti broncodilatatori del formoterolo possono essere potenziati da farmaci anticolinergici.

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

#### Gravidanza

Non ci sono dati adeguati riguardanti l'uso di formoterolo in donne in gravidanza. In studi condotti negli animali il formoterolo ha causato una perdita degli impianti embrionali, una riduzione della sopravvivenza nell'immediato periodo postnatale ed una riduzione del peso corporeo alla nascita. Tali manifestazioni sono state osservate a livelli di esposizione sistemica considerevolmente più elevati di quelli raggiunti durante l'utilizzo clinico di ATIMOS. Il rischio potenziale nell'uomo non è noto.  
L'uso in gravidanza deve essere evitato per quanto possibile.

Come per altri farmaci  $\beta_2$ -stimolanti, il formoterolo può inibire il travaglio a causa dell'effetto rilassante sulla muscolatura liscia uterina.

#### Allattamento

Non è noto se il formoterolo passi nel latte materno. La sostanza tuttavia è stata ritrovata nel latte delle ratte trattate. Le madri che assumono ATIMOS non dovrebbero allattare.

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

Effetti indesiderati come il tremore o l'agitazione, qualora presenti, possono influenzare la capacità di guidare veicoli o di azionare macchinari.

#### **4.8 Effetti indesiderati**

Gli eventi avversi più comunemente riferiti della terapia con  $\beta_2$  agonisti, quali tremori e palpitazioni, tendono a essere di grado lieve e a scomparire entro alcuni giorni dall'inizio del trattamento.

Le reazioni avverse associate a formoterolo sono indicate di seguito ed elencate per sistemi e organi e frequenza. La frequenza è definita come: molto comune ( $\geq 1/10$ ), comune ( $\geq 1/100$  e  $< 1/10$ ), non comune ( $\geq 1/1.000$  e  $< 1/100$ ), raro ( $\geq 1/10.000$  e  $< 1/1.000$ ) e molto raro ( $< 1/10.000$ ).

<b>Classificazione per sistemi e organi secondo MedDRA</b>	<b>Frequenza</b>	<b>Reazione avversa</b>
Disturbi del sistema immunitario	Raro	Reazioni da ipersensibilità per es. edema angioneurotico, broncospasmo, esantema, orticaria, prurito
Disturbi del metabolismo e della nutrizione	Raro	Ipopotassiemia
	Molto raro	Iperglicemia
Disturbi psichiatrici	Non comune	Agitazione, ansia, irrequietezza, disturbi del sonno
Patologie del sistema nervoso	Comune	Cefalea, tremori
	Non comune	Capogiri
	Molto raro	Disturbi del gusto
Patologie dell'occhio	Non noto	Irritazione congiuntivale, edema delle palpebre
Patologie cardiache	Comune	Palpitazioni
	Non comune	Tachicardia
	Raro	Aritmia cardiaca per es. fibrillazione atriale, tachicardia sopraventricolare, extrasistoli

	Molto raro	Edema periferico, angina pectoris, prolungamento dell'intervallo QTc
Patologie vascolari	Molto raro	Variazione della pressione arteriosa
Patologie respiratorie, toraciche e mediastiniche	Comune	Esacerbazione dell'asma grave in bambini di età 6–12 anni, tosse, dispnea
	Non comune	Broncospasmo, compreso broncospasmo paradossoso (vedere paragrafo 4.4), irritazione della gola
Patologie gastrointestinali	Raro	Nausea
Patologie del sistema muscoloscheletrico e del tessuto connettivo	Non comune	Crampi muscolari, mialgia
Patologie sistemiche e condizioni relative alla sede di somministrazione	Non noto	Stanchezza

I trattamenti con  $\beta_2$  agonisti possono determinare un aumento dei livelli ematici di insulina, acidi grassi liberi, glicerolo e corpi chetonici.

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

L'esperienza clinica relativa alla gestione del sovradosaggio è limitata.

##### **Sintomi**

È probabile che il sovradosaggio da ATIMOS provochi sintomi tipici dei  $\beta_2$ -stimolanti quali mal di testa, tremori, sonnolenza, palpitazioni, ipotensione/ipertensione, acidosi metabolica, iperglicemia.

I sintomi rilevati in casi isolati sono tachicardia, iperglicemia, ipopotassiemia, prolungamento dell'intervallo QTc, aritmia, nausea e vomito.

##### **Trattamento**

Terapia sintomatica o di supporto aspecifico. Ospedalizzazione nei casi più gravi. Può essere preso in considerazione l'uso di beta-bloccanti cardioselettivi, tuttavia questo trattamento deve essere effettuato con estrema cautela, poiché l'impiego di una terapia con  $\beta$ -bloccanti comporta il rischio di provocare un episodio acuto d'asma.

Il potassio sierico deve essere controllato.

## 5. PROPRIETÀ FARMACOLOGICHE

### 5.1 Proprietà farmacodinamiche

Categoria farmacoterapeutica: agonista selettivo dei recettori beta2-adrenergici; formoterolo fumarato. Codice ATC: R03AC13.

Meccanismo d'azione

Il formoterolo è un potente agonista selettivo dei recettori  $\beta_2$ -adrenergici. Manifesta un pronunciato effetto broncodilatatore nei pazienti con broncopneumopatia cronica ostruttiva reversibile.

#### Effetti farmacodinamici

Il formoterolo ha un inizio d'azione rapido (entro 1-3 minuti) ed il suo effetto broncodilatatore si protrae sino a 12 ore dall'assunzione. A dosi terapeutiche, effetti collaterali cardiovascolari insorgono solo occasionalmente. Il formoterolo riduce marcatamente la liberazione di istamina e di leucotrieni da mast-cellule polmonari umane sensibilizzate passivamente.

#### Efficacia e sicurezza clinica

Negli studi sperimentali sono state evidenziate anche proprietà antiinfiammatorie quali inibizione dell'edema ed accumulo delle cellule infiammatorie. Il preparato si è dimostrato altamente efficace nella prevenzione e nel trattamento della broncocostrizione indotta da allergeni, in quella da sforzo o da freddo, da istamina o da metacolina.

### **5.2 Proprietà farmacocinetiche**

#### Assorbimento

Come riportato per altri farmaci somministrati per via inalatoria, il formoterolo per via inalatoria viene assorbito in misura ridotta attraverso il polmone, mentre in misura maggiore viene deglutito ed assorbito dal tratto gastrointestinale.

Dosi orali fino a 300 microgrammi di formoterolo fumarato vengono rapidamente assorbite nel tratto gastrointestinale. La sostanza immodificata raggiunge il picco di concentrazione plasmatica tra 30 minuti ed 1 ora dopo la somministrazione. L'assorbimento di una dose orale attraverso il tratto gastrointestinale è del 65% o più. La farmacocinetica della sostanza attiva è di tipo lineare a dosi fino a 300 mcg per via orale. Somministrazioni orali ripetute di dosi fino a 160 mcg al giorno non hanno portato a fenomeni di accumulo nel plasma.

Dopo inalazione di una dose singola di 120 mcg, il formoterolo viene rapidamente assorbito nel plasma, raggiungendo una concentrazione massima entro circa 10 minuti, dell'ordine dei picogrammi/ml. L'assorbimento è risultato lineare nel range di dosi di 12-96 mcg per via inalatoria.

#### Distribuzione

Il formoterolo si lega alle singole proteine plasmatiche in una percentuale del 61-64% (per il 34% all'albumina) e non si osserva saturazione dei siti di legame nell'ambito delle concentrazioni raggiunte dopo somministrazione di dosi terapeutiche.

#### Biotrasformazione

Il formoterolo viene eliminato principalmente attraverso un meccanismo di glucuronazione diretta della molecola, che dà origine ad un coniugato inattivo.

Un altro meccanismo di eliminazione è quello della O-demetilazione seguito da glucuronazione. Il metabolismo avviene principalmente a livello epatico.

#### Eliminazione

Dopo una singola somministrazione per via inalatoria, l'escrezione urinaria cumulativa aumenta linearmente con la dose nel range di 12-96 mcg; in media viene escreto l'8% ed il 25% della dose, come formoterolo invariato e formoterolo totale, rispettivamente.

Dopo la somministrazione di una singola dose inalatoria di 120 mcg, è stata determinata una emivita di eliminazione terminale di 10 ore.

Dopo somministrazione orale il 67% della dose è escreta nelle urine (principalmente in forma metabolizzata) ed il resto nelle feci.

La clearance renale del formoterolo è di 150 ml/min.

### **5.3 Dati preclinici di sicurezza**

Il formoterolo ha una ridotta tossicità acuta.

Non è risultato mutageno nei test sperimentali, né presenta alle dosi terapeutiche rischio carcinogenico nell'uomo.

ATIMOS soluzione pressurizzata per inalazione ha presentato nell'animale una buona tollerabilità locale fino a dosi molto più elevate rispetto a quelle utilizzate in terapia.

Il propellente HFA 134a non ha manifestato effetti tossici a concentrazioni notevolmente superiori a quelle previste nell'uomo, somministrato per nebulizzazione in diverse specie animali esposte quotidianamente fino a due anni.

## **6. INFORMAZIONI FARMACEUTICHE**

### **6.1 Elenco degli eccipienti**

Etanolo anidro, Acido cloridrico 1N, HFA 134a (norflurano).

### **6.2 Incompatibilità**

Non pertinente.

### **6.3 Periodo di validità**

La durata massima di validità è di 18 mesi, di cui:

15 mesi a temperatura compresa fra 2° C e 8° C (in frigorifero) ed ulteriori 3 mesi a temperatura non superiore ai 30°C.

Il periodo di validità indicato si riferisce al prodotto in confezionamento integro, correttamente conservato.

### **6.4 Precauzioni particolari per la conservazione**

Il prodotto così come confezionato per la vendita va conservato a temperatura compresa tra 2°C e 8°C per un periodo di validità fino a 15 mesi. Una volta acquistato e utilizzato dal paziente, il prodotto va conservato a temperatura non superiore a 30°C per un massimo di 3 mesi. Il periodo di validità del prodotto è, in totale, di 18 mesi.

Il contenitore sotto pressione non va forato, non deve essere avvicinato, anche se vuoto, a fonti di calore, non deve essere congelato e non deve essere esposto alla luce solare diretta.

### **6.5 Natura e contenuto del contenitore**

Confezione esterna: astuccio in cartoncino stampato.

Confezione interna: contenitore sotto pressione con tasto erogatore standard sufficiente per 100 o 120 inalazioni.

- ATIMOS 12 mcg/erogazione soluzione pressurizzata per inalazione – contenitore sotto pressione da 120 inalazioni

- ATIMOS 12 mcg/erogazione soluzione pressurizzata per inalazione – contenitore sotto pressione da 100 inalazioni

È possibile che non tutte le confezioni siano commercializzate.

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

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**

Chiesi Farmaceutici S.p.A., Via Palermo 26/A, Parma.

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

ATIMOS 12 mcg/erogazione soluzione pressurizzata per inalazione – contenitore sotto pressione da 120 inalazioni - AIC N. 035791060

ATIMOS 12 mcg/erogazione soluzione pressurizzata per inalazione – contenitore sotto pressione da 100 inalazioni - AIC N. 035791058

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

Data della prima autorizzazione: 16 gennaio 2004

## 10. DATA DI REVISIONE DEL TESTO

### RIASSUNTO DELLE CARATTERISTICHE DEL PRODOTTO

#### 1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE

ATIMOS 6 mcg/erogazione soluzione pressurizzata per inalazione.

#### 2. COMPOSIZIONI QUALITATIVA E QUANTITATIVA

Ogni erogazione contiene:

Principio attivo: formoterolo fumarato 6 microgrammi.

Per l'elenco completo degli eccipienti, vedere paragrafo 6.1

#### 3. FORMA FARMACEUTICA

Soluzione pressurizzata per inalazione

Contiene come propellente HFA 134a – norflurano, non dannoso per l'ozono stratosferico.

#### 4. INFORMAZIONI CLINICHE

##### 4.1 Indicazioni terapeutiche

Prevenzione e trattamento del broncospasmo in pazienti con broncopneumopatie ostruttive, quali asma bronchiale e bronchite cronica, con o senza enfisema, come pure del broncospasmo indotto da allergeni, da sforzo o da freddo.

Dal momento che il farmaco è dotato di una azione molto protratta nel tempo (sino alle 12 ore), una terapia di mantenimento di due somministrazioni quotidiane è in grado di controllare quelle forme broncospastiche di frequente riscontro nelle broncopneumopatie croniche, sia di giorno che di notte.

##### 4.2 Posologia e modo di somministrazione

La terapia è riservata agli adulti, compresi i pazienti anziani, ed ai bambini oltre i 6 anni di età.

###### Posologia

- **Terapia di mantenimento e profilassi:** da due a quattro spruzzi da 6 mcg (12-24 mcg) due volte al giorno.

Se necessario possono essere assunti durante il giorno per il sollievo dai sintomi due o quattro spruzzi aggiuntivi oltre a quelli prescritti per la terapia di mantenimento.

Comunque se la necessità di spruzzi aggiuntivi è più che occasionale (per es. più di due giorni alla settimana) deve essere richiesto un ulteriore parere medico per rivedere la terapia, in quanto questo può significare che si sta verificando un peggioramento della malattia di base.

- **Profilassi del broncospasmo da sforzo o prima di un'inevitabile esposizione ad allergene noto:** devono essere inalati due spruzzi da 6 mcg con 15 minuti circa di anticipo. In pazienti con asma grave possono essere necessari quattro spruzzi da 6 mcg.

###### Modo di somministrazione

###### **Istruzioni per l'uso**

**Per l'utilizzo eseguire le seguenti operazioni:**

Il buon esito del trattamento dipende da un corretto uso dell'inalatore.



Prova del funzionamento dell'inalatore: prima di impiegare l'inalatore per la prima volta oppure se esso non sia stato usato per tre giorni o più, rimuovere la chiusura di protezione del boccaglio premendolo delicatamente sui lati e premere una volta nell'aria per rilasciare una erogazione in modo da assicurarsi dell'effettivo funzionamento.

Nell'uso seguire attentamente le seguenti istruzioni:

- 1) tenere l'erogatore tra il pollice e l'indice, con il boccaglio dalla parte inferiore;
- 2) togliere la chiusura di protezione;
- 3) effettuare una espirazione completa e quindi collocare il boccaglio tra le labbra ben chiuse;
- 4) inspirare a lungo e profondamente con la sola bocca, contemporaneamente premere con l'indice una sola volta.

Terminata l'inspirazione trattenere il respiro il più a lungo possibile.

Terminate le inalazioni, richiudere il boccaglio con la chiusura di protezione. Il boccaglio va sempre tenuto pulito. La pulizia va effettuata con acqua tiepida, dopo aver estratto il contenitore sotto pressione.

Nei bambini le inalazioni devono essere effettuate sotto la sorveglianza di un adulto. È utile chiudere le narici del bambino durante l'inalazione.

#### **4.3 Controindicazioni**

Ipersensibilità al principio attivo, ad uno qualsiasi degli eccipienti elencati al paragrafo 6.1 o ad altre sostanze strettamente correlate dal punto di vista chimico. Controindicato in gravidanza e nell'allattamento (vedere paragrafo 4.6 "Fertilità, gravidanza e allattamento"). Bambini di età inferiore ai 6 anni, poiché l'esperienza in questa fascia d'età non è sufficiente.

#### **4.4 Avvertenze speciali e precauzioni di impiego**

ATIMOS non deve essere impiegato (e non è sufficiente) come primo trattamento per l'asma.

Sebbene ATIMOS possa essere prescritto come terapia aggiuntiva quando i corticosteroidi inalatori non forniscono un adeguato controllo dei sintomi dell'asma, i pazienti non devono iniziare la terapia con ATIMOS durante un episodio acuto grave di riacutizzazione dell'asma, o se hanno un significativo peggioramento o un'asma che peggiora acutamente.

Durante il trattamento con ATIMOS possono verificarsi gravi eventi avversi correlati con l'asma ed episodi di riacutizzazione. I pazienti devono essere invitati a proseguire il trattamento ma a rivolgersi al medico se i sintomi dell'asma restano non controllati o peggiorano dopo l'inizio della terapia con ATIMOS.

Una volta che i sintomi dell'asma sono controllati, si può considerare l'opportunità di ridurre gradualmente la dose di ATIMOS.

È importante controllare regolarmente i pazienti dal momento in cui si inizia a ridurre il dosaggio del trattamento. Deve essere impiegata la più bassa dose efficace di ATIMOS.

Non superare la dose massima giornaliera.

#### **Terapia antiinfiammatoria**

In generale, se viene richiesta una regolare terapia con  $\beta_2$ -agonisti, i pazienti asmatici dovrebbero ricevere una regolare terapia antiinfiammatoria con corticosteroidi. Pertanto se viene raccomandata una terapia con ATIMOS si dovrebbe anche valutare la necessità di prescrivere, in aggiunta, una terapia antiinfiammatoria.

Se i pazienti asmatici ricevono già tale terapia (a base di corticosteroidi inalatori od orali) questa dovrebbe essere continuata senza alcuna modifica, anche quando si manifesti un miglioramento dei sintomi. Qualora la sintomatologia persistesse o si rendesse necessario un aumento della dose di ATIMOS, vanno prese in considerazione la possibilità di un peggioramento della malattia di base e la necessità di rivedere la terapia.

#### **Malattie concomitanti**

Deve essere posta particolare cautela nei pazienti che presentino blocco atrioventricolare di terzo grado, stenosi subaortica ipertrofica idiopatica, cardiomiopia ipertrofica ostruttiva, ipertiroidismo severo, feocromocitoma, ipertensione grave, aritmie, aneurismi o altri gravi disordini cardiovascolari quali cardiopatia ischemica, tachiaritmia o grave insufficienza cardiaca, infarto del miocardio, scompenso cardiaco, diabete mellito, ipertrofia prostatica, glaucoma.

Il formoterolo può indurre un prolungamento dell'intervallo QTc. Deve essere adottata cautela quando il medicinale viene somministrato a pazienti con prolungamento dell'intervallo QTc

(intervallo QTc > di 0,44 secondi), e a pazienti trattati con farmaci che influiscono sull'intervallo QTc (vedere paragrafo 4.5 "Interazioni con altri medicinali ed altre forme d'interazione").

A causa dell'effetto iperglicemizzante dei  $\beta_2$ -stimolanti, nei pazienti diabetici dovrebbero essere prescritti ulteriori controlli della glicemia.

#### **Ipopotassiemia**

La terapia con farmaci  $\beta_2$ -agonisti potenzialmente può provocare una grave ipokaliemia. Particolare cautela deve essere posta in pazienti affetti da asma grave poiché questo effetto può essere potenziato dall'ipossia e da trattamenti concomitanti con derivati xantini, steroidi o diuretici.

Si raccomanda di monitorare i livelli plasmatici di potassio in queste particolari condizioni.

#### **Broncospasmo paradossso**

Come per altre terapie inalatorie, si deve tenere presente la possibilità di insorgenza di broncospasmo paradossso. In questi casi la terapia deve essere immediatamente sospesa e deve essere istituita un'altra terapia.

Si raccomanda di attenersi scrupolosamente alla posologia consigliata per evitare l'insorgenza di gravi effetti collaterali, soprattutto di tipo cardiovascolare.

ATIMOS contiene 7 mg di alcol in ogni erogazione, che è equivalente a 0,40 mg/kg per dose, per 4 erogazioni negli adulti ed equivalente a 1,39 mg/kg per dose per 4 erogazioni nei bambini. La piccola quantità di alcol in questo medicinale non produrrà effetti rilevanti.

### **4.5 Interazioni con altri medicinali ed altre forme di interazione**

Non sono stati effettuati studi specifici di interazione con ATIMOS.

ATIMOS contiene una piccola quantità di etanolo. Esiste la teorica possibilità di un'interazione con disulfiram o metronidazolo, in soggetti particolarmente sensibili in trattamento con tali farmaci.

Esiste il rischio teorico che il trattamento concomitante con altri farmaci noti per prolungare l'intervallo QTc possa causare interazione farmacodinamica con il formoterolo ed aumentare il possibile rischio di aritmie ventricolari. Esempi di tali farmaci includono alcuni antistaminici (per es. terfenadina, astemizolo, mizolastina), alcuni antiaritmici (per es. chinidina, disopiramide, procainamide), eritromicina e antidepressivi triciclici.

Il trattamento concomitante con altri simpaticomimetici, quali altri  $\beta_2$  agonisti o efedrina, può potenziare gli effetti indesiderati di ATIMOS e può richiedere una titolazione del dosaggio.

La somministrazione contemporanea di altri farmaci ad azione adrenergica non è raccomandabile, a causa della possibilità di un potenziamento degli effetti collaterali cardiovascolari.

La contemporanea somministrazione di ATIMOS a pazienti in trattamento con inibitori delle MAO o con antidepressivi triciclici deve essere effettuata con cautela, perché può risultare potenziata l'azione dei  $\beta_2$ -agonisti sul sistema cardiovascolare.

Il trattamento concomitante con derivati xantini, steroidi o diuretici quali tiazidici e diuretici dell'ansa può potenziare l'effetto ipokaliemizzante dei  $\beta_2$ -stimolanti. L'ipokaliemia indotta da  $\beta_2$ -stimolanti può aumentare la possibilità di insorgenza di aritmie cardiache nei pazienti trattati con digitalici (vedi anche sezione 4.4 "Avvertenze speciali e opportune precauzioni d'impiego").

I beta-bloccanti possono diminuire o antagonizzare l'effetto di ATIMOS. Pertanto il farmaco non dovrebbe essere somministrato contemporaneamente a farmaci beta-bloccanti (inclusi i colliri) se non in caso di effettiva necessità.

I trattamenti con  $\beta_2$  agonisti possono determinare un aumento dei livelli ematici di insulina, acidi grassi liberi, glicerolo e corpi chetonici.

I pazienti che ricevono una concomitante anestesia con idrocarburi alogenati hanno un elevato rischio di aritmie cardiache.

Gli effetti broncodilatatori del formoterolo possono essere potenziati da farmaci anticolinergici.

#### 4.6 Fertilità, gravidanza e allattamento

##### Gravidanza

Non ci sono dati adeguati riguardanti l'uso di formoterolo in donne in gravidanza.

In studi condotti negli animali il formoterolo ha causato una perdita degli impianti embrionali, una riduzione della sopravvivenza nell'immediato periodo postnatale ed una riduzione del peso corporeo alla nascita. Tali manifestazioni sono state osservate a livelli di esposizione sistemica considerevolmente più elevati di quelli raggiunti durante l'utilizzo clinico di ATIMOS. Il rischio potenziale nell'uomo non è noto.

L'uso in gravidanza deve essere evitato per quanto possibile.

Come per altri farmaci  $\beta_2$ -stimolanti, il formoterolo può inibire il travaglio a causa dell'effetto rilassante sulla muscolatura liscia uterina

##### Allattamento

Non è noto se il formoterolo passi nel latte materno. La sostanza tuttavia è stata ritrovata nel latte delle ratte trattate. Le madri che assumono ATIMOS non dovrebbero allattare.

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

Effetti indesiderati come il tremore o l'agitazione, qualora presenti, possono influenzare la capacità di guidare veicoli o di azionare macchinari.

#### 4.8 Effetti indesiderati

Gli eventi avversi più comunemente riferiti della terapia con  $\beta_2$  agonisti, quali tremori e palpitazioni, tendono a essere di grado lieve e a scomparire entro alcuni giorni dall'inizio del trattamento.

Le reazioni avverse associate a formoterolo sono indicate di seguito ed elencate per sistemi e organi e frequenza. La frequenza è definita come: molto comune ( $\geq 1/10$ ), comune ( $\geq 1/100$  e  $< 1/10$ ), non comune ( $\geq 1/1.000$  e  $< 1/100$ ), raro ( $\geq 1/10.000$  e  $< 1/1.000$ ) e molto raro ( $< 1/10.000$ ).

Classificazione per sistemi e organi secondo MedDRA	Frequenza	Reazione avversa
Disturbi del sistema immunitario	Raro	Reazioni da ipersensibilità per es. edema angioneurotico, broncospasmo, esantema, orticaria, prurito
Disturbi del metabolismo e della nutrizione	Raro	Ipopotassiemia
	Molto raro	Iperglicemia
Disturbi psichiatrici	Non comune	Agitazione, ansia, irrequietezza, disturbi del sonno
Patologie del sistema nervoso	Comune	Cefalea, tremori
	Non comune	Capogiri
	Molto raro	Disturbi del gusto
Patologie dell'occhio	Non noto	Irritazione congiuntivale, edema delle palpebre
Patologie cardiache	Comune	Palpitazioni

	Non comune	Tachicardia
	Raro	Aritmia cardiaca per es. fibrillazione atriale, tachicardia sopraventricolare, extrasistoli
	Molto raro	Edema periferico, angina pectoris, prolungamento dell'intervallo QTc
Patologie vascolari	Molto raro	Variazione della pressione arteriosa
Patologie respiratorie, toraciche e mediastiniche	Comune	Esacerbazione dell'asma grave in bambini di età 6–12 anni, tosse, dispnea.
	Non comune	Broncospasmo, compreso broncospasmo paradossso (vedere paragrafo 4.4), irritazione della gola
Patologie gastrointestinali	Raro	Nausea
Patologie del sistema muscoloscheletrico e del tessuto connettivo	Non comune	Crampi muscolari, mialgia
Patologie sistemiche e condizioni relative alla sede di somministrazione	Non noto	Stanchezza

I trattamenti con  $\beta_2$  agonisti possono determinare un aumento dei livelli ematici di insulina, acidi grassi liberi, glicerolo e corpi chetonici.

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

L'esperienza clinica relativa alla gestione del sovradosaggio è limitata.

##### **Sintomi**

È probabile che il sovradosaggio da ATIMOS provoca sintomi tipici dei  $\beta_2$ -stimolanti quali mal di testa, tremori, sonnolenza, palpitazioni, ipotensione/ipertensione, acidosi metabolica, iperglicemia.

I sintomi rilevati in casi isolati sono tachicardia, iperglicemia, ipopotassiemia, prolungamento dell'intervallo QTc, aritmia, nausea e vomito.

##### **Trattamento**

Terapia sintomatica o di supporto aspecifico. Ospedalizzazione nei casi più gravi. Può essere preso in considerazione l'uso di beta-bloccanti cardioselettivi, tuttavia questo trattamento deve essere effettuato con estrema cautela, poiché l'impiego di una terapia con  $\beta$ -bloccanti comporta il rischio di provocare un episodio acuto d'asma.

Il potassio sierico deve essere controllato.

## 5. PROPRIETÀ FARMACOLOGICHE

## 5.1 Proprietà farmacodinamiche

Categoria farmacoterapeutica: agonista selettivo dei recettori beta2-adrenergici; formoterolo fumarato. Codice ATC: R03AC13.

### Meccanismo d'azione

Il formoterolo è un potente agonista selettivo dei recettori  $\beta_2$ -adrenergici. Manifesta un pronunciato effetto broncodilatatore nei pazienti con broncopneumopatia cronica ostruttiva reversibile.

### Effetti farmacodinamici

Il formoterolo ha un inizio d'azione rapido (entro 1-3 minuti) ed il suo effetto broncodilatatore si protrae sino a 12 ore dall'assunzione. A dosi terapeutiche, effetti collaterali cardiovascolari insorgono solo occasionalmente. Il formoterolo riduce marcatamente la liberazione di istamina e di leucotrieni da mast-cellule polmonari umane sensibilizzate passivamente.

### Efficacia e sicurezza clinica

Negli studi sperimentali sono state evidenziate anche proprietà antiinfiammatorie quali inibizione dell'edema ed accumulo delle cellule infiammatorie. Il preparato si è dimostrato altamente efficace nella prevenzione e nel trattamento della broncocostrizione indotta da allergeni, in quella da sforzo o da freddo, da istamina o da metacolina.

## 5.2 Proprietà farmacocinetiche

### Assorbimento

Come riportato per altri farmaci somministrati per via inalatoria, il formoterolo per via inalatoria viene assorbito in misura ridotta attraverso il polmone, mentre in misura maggiore viene deglutito ed assorbito dal tratto gastrointestinale.

Dosi orali fino a 300 microgrammi di formoterolo fumarato vengono rapidamente assorbite nel tratto gastrointestinale. La sostanza immo modificata raggiunge il picco di concentrazione plasmatica tra 30 minuti ed 1 ora dopo la somministrazione. L'assorbimento di una dose orale attraverso il tratto gastrointestinale è del 65% o più. La farmacocinetica della sostanza attiva è di tipo lineare a dosi fino a 300 mcg per via orale. Somministrazioni orali ripetute di dosi fino a 160 mcg al giorno non hanno portato a fenomeni di accumulo nel plasma.

Dopo inalazione di una dose singola di 120 mcg, il formoterolo viene rapidamente assorbito nel plasma, raggiungendo una concentrazione massima entro circa 10 minuti, dell'ordine dei picogrammi/ml. L'assorbimento è risultato lineare nel range di dosi di 12-96 mcg per via inalatoria.

### Distribuzione

Il formoterolo si lega alle singole proteine plasmatiche in una percentuale del 61-64% (per il 34% all'albumina) e non si osserva saturazione dei siti di legame nell'ambito delle concentrazioni raggiunte dopo somministrazione di dosi terapeutiche.

### Biotrasformazione

Il formoterolo viene eliminato principalmente attraverso un meccanismo di glucuronazione diretta della molecola, che dà origine ad un coniugato inattivo.

Un altro meccanismo di eliminazione è quello della O-demetilazione seguito da glucuronazione.

Il metabolismo avviene principalmente a livello epatico.

### Eliminazione

Dopo una singola somministrazione per via inalatoria, l'escrezione urinaria cumulativa aumenta linearmente con la dose nel range di 12-96 mcg; in media viene escreto l'8% ed il 25% della dose, come formoterolo invariato e formoterolo totale, rispettivamente.

Dopo la somministrazione di una singola dose inalatoria di 120 mcg, è stata determinata una emivita di eliminazione terminale di 10 ore.

Dopo somministrazione orale il 67% della dose è escreta nelle urine (principalmente in forma metabolizzata) ed il resto nelle feci.

La clearance renale del formoterolo è di 150 ml/min.

### 5.3 Dati preclinici di sicurezza

Il formoterolo ha una ridotta tossicità acuta.

Non è risultato mutageno nei test sperimentali, né presenta alle dosi terapeutiche rischio carcinogenico nell'uomo.

ATIMOS soluzione pressurizzata per inalazione ha presentato nell'animale una buona tollerabilità locale fino a dosi molto più elevate rispetto a quelle utilizzate in terapia.

Il propellente HFA 134a non ha manifestato effetti tossici a concentrazioni notevolmente superiori a quelle previste nell'uomo, somministrato per nebulizzazione in diverse specie animali esposte quotidianamente fino a due anni.

## 6. INFORMAZIONI FARMACEUTICHE

### 6.1 Elenco degli eccipienti

Etanolo anidro, Acido cloridrico 1N, HFA 134a (norflurano).

### 6.2 Incompatibilità

Non pertinente.

### 6.3 Periodo di validità

La durata massima di validità è di 18 mesi, di cui:

15 mesi a temperatura compresa fra 2° C e 8° C (in frigorifero) ed ulteriori 3 mesi a temperatura non superiore ai 30° C.

Il periodo di validità indicato si riferisce al prodotto in confezionamento integro, correttamente conservato.

### 6.4 Precauzioni particolari per la conservazione

Il prodotto così come confezionato per la vendita va conservato a temperatura compresa tra 2°C e 8°C per un periodo di validità fino a 15 mesi. Una volta acquistato e utilizzato dal paziente, il prodotto va conservato a temperatura non superiore a 30°C per un massimo di 3 mesi. Il periodo di validità del prodotto è, in totale, di 18 mesi.

Il contenitore sotto pressione non va forato, non deve essere avvicinato, anche se vuoto, a fonti di calore, non deve essere congelato e non deve essere esposto alla luce solare diretta.

### 6.5 Natura e contenuto del contenitore

Confezione esterna: astuccio in cartoncino stampato.

Confezione interna: contenitore sotto pressione con tasto erogatore standard sufficiente per 100 o 120 inalazioni.

- ATIMOS 6 mcg/erogazione soluzione pressurizzata per inalazione – contenitore sotto pressione da 120 inalazioni

- ATIMOS 6 mcg/erogazione soluzione pressurizzata per inalazione – contenitore sotto pressione da 100 inalazioni

È possibile che non tutte le confezioni siano commercializzate.

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

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

Chiesi Farmaceutici S.p.A., Via Palermo 26/A, Parma.

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

ATIMOS 6 mcg/erogazione soluzione pressurizzata per inalazione – contenitore sotto pressione da 120 inalazioni - AIC N. 035791045  
ATIMOS 6 mcg/erogazione soluzione pressurizzata per inalazione – contenitore sotto pressione da 100 inalazioni - AIC N. 035791033

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

Data della prima autorizzazione: 16 gennaio 2004

## 10. DATA DI REVISIONE DEL TESTO

### RIASSUNTO DELLE CARATTERISTICHE DEL PRODOTTO

#### 1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE

ATIMOS 12 mcg polvere per inalazione.

#### 2. COMPOSIZIONE QUALITATIVA E QUANTITATIVA

Ogni erogazione contiene:

Principio attivo: formoterolo fumarato 12 microgrammi.

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

#### 3. FORMA FARMACEUTICA

Polvere per inalazione in inalatore Pulvinal.

#### 4. INFORMAZIONI CLINICHE

##### 4.1 Indicazioni terapeutiche

Prevenzione e trattamento del broncospasmo in pazienti con broncopneumopatie ostruttive, quali asma bronchiale e bronchite cronica, con o senza enfisema, come pure del broncospasmo indotto da allergeni, da sforzo o da freddo.

Dal momento che il farmaco è dotato di una azione molto protratta nel tempo (sino alle 12 ore), una terapia di mantenimento di due somministrazioni quotidiane è in grado di controllare quelle forme broncospastiche di frequente riscontro nelle broncopneumopatie croniche, sia di giorno che di notte.

##### 4.2 Posologia e modo di somministrazione

La terapia con ATIMOS polvere per inalazione è riservata agli adulti e ai bambini oltre i 6 anni di età.

##### Posologia

##### **Terapia di mantenimento e profilassi**

**Adulti:** la dose suggerita è una inalazione due volte al giorno (mattina e sera). Nei casi più gravi è raccomandabile il dosaggio di due inalazioni al mattino e due alla sera.

Se necessario i pazienti adulti possono assumere per il sollievo dei sintomi una o due inalazioni aggiuntive al giorno, oltre a quelle prescritte per la terapia di mantenimento.

**Bambini oltre i 6 anni di età:** una inalazione due volte al giorno (mattina e sera).

Nei bambini l'eventuale somministrazione di dosi aggiuntive è da riservare al giudizio del Medico. La dose giornaliera totale non dovrà comunque superare i 48 mcg (pari a 4 inalazioni).

In ogni caso, se la necessità di dosi aggiuntive è più che occasionale (p. es. più di due giorni alla settimana), deve essere richiesto un ulteriore parere medico per rivedere la terapia, in quanto questo può significare che si sta verificando un peggioramento della malattia di base.

***Profilassi del broncospasmo da sforzo o prima di un'inevitabile esposizione ad allergene noto***

Negli **Adulti** somministrare una inalazione con circa 15 minuti d'anticipo.

La dose di due inalazioni viene raccomandata nei casi più gravi.

Nei **Bambini oltre i 6 anni di età** si consiglia di somministrare una inalazione con circa 15 minuti d'anticipo.

Modo di somministrazione

***Istruzioni per l'uso***

Leggere attentamente le seguenti istruzioni per un uso corretto. Se necessario rivolgersi al proprio medico per spiegazioni più dettagliate.

ATIMOS è una polvere per inalazione a base di formoterolo fumarato micronizzato miscelato con un "carrier", contenuta in un apparecchio inalatore multidose. Il sistema di erogazione non necessita di propellenti e non richiede coordinazione tra erogazione ed inalazione.

Non rimuovere il cappuccio di protezione sino al momento dell'impiego.

**A. Apertura**

1. Svitare il cappuccio di protezione. Prima dell'uso, controllare che il boccaglio sia pulito. Se necessario, pulire il boccaglio con un fazzoletto di carta che non rilasci peluria o con un panno morbido. Prima di ruotare l'inalatore, tenerlo verticale e batterlo delicatamente su di una superficie rigida al fine di livellare la polvere nella camera.

**B. Caricamento**

2. Tenendo l'inalatore in posizione verticale, premere il tasto sul boccaglio con una mano e con l'altra ruotare il corpo dell'inalatore in senso antiorario (mezzo giro) fino a fine corsa, con il foro nel boccaglio posizionato esattamente sul bollino rosso (posizione di caricamento dose).
3. Mentre si tiene l'inalatore in posizione verticale, ruotare il corpo dell'inalatore in senso orario (mezzo giro) fino ad udire un "click", con il foro posizionato esattamente sul bollino verde (posizione di erogazione dose).

**C. Somministrazione**

4. Espirare profondamente con calma, *non attraverso l'inalatore*.
5. Posizionare il boccaglio fra le labbra, tenendo l'inalatore in posizione verticale, ed inspirare con la bocca il più rapidamente ed il più profondamente possibile. Trattenere il respiro per alcuni secondi.

**D. Chiusura**

6. Rimuovere l'inalatore dalla bocca. Riavvitare il cappuccio di protezione.

***Consigli Generali***

- Tenere sempre in posizione verticale l'inalatore dalla fase di caricamento dose sino all'inalazione.
- Nel caso si debba assumere una dose corrispondente a 2 inalazioni, è necessario ogni volta ruotare l'inalatore come descritto sopra al punto B prima della inalazione.
- Durante l'uso, il livello della polvere diminuirà progressivamente nel corpo trasparente del dispositivo. Quando le razze rosse sul fondo dell'inalatore diventano visibili, a causa del basso livello della polvere, l'inalatore deve essere sostituito poiché, da quel momento, non è più garantita la corretta erogazione della dose.
- Dopo l'inalazione della dose e prima di richiudere l'inalatore, controllare che il foro nel boccaglio sia posizionato sul bollino verde del corpo dell'inalatore.
- La presenza di polvere in bocca dopo l'inalazione ed una leggera sensazione di sapore dolce sono una conferma che la dose è stata correttamente erogata ed il principio attivo ha raggiunto i polmoni.



- L'inalatore contiene una capsula di essiccante che assicura un corretto livello di umidità all'interno della camera d'erogazione. Il cappuccio deve essere sempre rimesso dopo l'uso dell'inalatore; inoltre, l'inalatore non deve mai essere avvicinato a fonti di calore o di umidità. Tuttavia, se l'inalatore viene riposto senza cappuccio per brevi periodi (es. 24 ore) a temperatura ambiente, l'efficacia del prodotto non viene modificata.
- Se, anziché inspirare, si soffia nell'inalatore non si causa nessun problema: all'evenienza si deve semplicemente capovolgere l'inalatore facendo svuotare la camera di dosaggio dalla polvere. Si deve procedere nello stesso modo se si ritiene di avere accidentalmente caricato due o più dosi nella camera.

#### **Istruzioni per la pulizia**

- Durante l'uso, pulire regolarmente il boccaglio con un fazzoletto di carta che non rilasci peluria o con un panno morbido.

#### **4.3 Controindicazioni**

Ipersensibilità al principio attivo, ad uno qualsiasi degli eccipienti elencati al paragrafo 6.1 o ad altre sostanze strettamente correlate dal punto di vista chimico.

Bambini al di sotto dei 6 anni di età.

Controindicato in gravidanza e durante l'allattamento (vedere paragrafo 4.6 "Fertilità, gravidanza e allattamento").

#### **4.4 Avvertenze speciali e precauzioni di impiego**

ATIMOS non deve essere impiegato (e non è sufficiente) come primo trattamento per l'asma.

Sebbene ATIMOS possa essere prescritto come terapia aggiuntiva quando i corticosteroidi inalatori non forniscono un adeguato controllo dei sintomi dell'asma, i pazienti non devono iniziare la terapia con ATIMOS durante un episodio acuto grave di riacutizzazione dell'asma, o se hanno un significativo peggioramento o un'asma che peggiora acutamente.

Durante il trattamento con ATIMOS possono verificarsi gravi eventi avversi correlati con l'asma ed episodi di riacutizzazione. I pazienti devono essere invitati a proseguire il trattamento ma a rivolgersi al medico se i sintomi dell'asma restano non controllati o peggiorano dopo l'inizio della terapia con ATIMOS.

Una volta che i sintomi dell'asma sono controllati, si può considerare l'opportunità di ridurre gradualmente la dose di ATIMOS.

È importante controllare regolarmente i pazienti dal momento in cui si inizia a ridurre il dosaggio del trattamento. Deve essere impiegata la più bassa dose efficace di ATIMOS.

Non superare la dose massima giornaliera.

#### **Terapia antiinfiammatoria**

In generale, se viene richiesta una regolare terapia con  $\beta_2$ -agonisti, i pazienti asmatici dovrebbero ricevere una regolare terapia antiinfiammatoria con corticosteroidi. Pertanto se viene raccomandata una terapia con ATIMOS si dovrebbe anche valutare la necessità di prescrivere, in aggiunta, una terapia antiinfiammatoria.

Se i pazienti asmatici ricevono già tale terapia (a base di corticosteroidi inalatori od orali) questa dovrebbe essere continuata senza alcuna modifica, anche quando si manifesti un miglioramento dei sintomi. Qualora la sintomatologia persistesse o si rendesse necessario un aumento della dose di ATIMOS, vanno prese in considerazione la possibilità di un peggioramento della malattia di base e la necessità di rivedere la terapia.

#### **Malattie concomitanti**

Deve essere posta particolare cautela nei pazienti che presentino blocco atrioventricolare di terzo grado, stenosi subaortica ipertrofica idiopatica, cardiomiopatia ipertrofica ostruttiva, ipertiroidismo severo, feocromocitoma, ipertensione grave, aritmie, aneurismi o altri gravi disturbi cardiovascolari quali cardiopatia ischemica, tachiaritmia o grave insufficienza cardiaca, infarto del miocardio, scompenso cardiaco, diabete mellito.

Il formoterolo può indurre un prolungamento dell'intervallo QTc. Deve essere adottata cautela quando il medicinale viene somministrato a pazienti con prolungamento dell'intervallo QTc

(intervallo QTc > di 0,44 secondi), e a pazienti trattati con farmaci che influiscono sull'intervallo QTc (vedere paragrafo 4.5 "Interazioni con altri medicinali ed altre forme di interazione").

A causa dell'effetto iperglicemizzante dei  $\beta_2$ -stimolanti, nei pazienti diabetici dovrebbero essere prescritti ulteriori controlli della glicemia.

#### **Ipopotassiemia**

La terapia con farmaci  $\beta_2$ -agonisti potenzialmente può provocare una grave ipokaliemia. Particolare cautela deve essere posta in pazienti affetti da asma grave poiché questo effetto può essere potenziato dall'ipossia e da trattamenti concomitanti con derivati xantinici, steroidi o diuretici.

Si raccomanda di monitorare i livelli plasmatici di potassio in queste particolari condizioni.

#### **Broncospasmo paradossso**

Come per altre terapie inalatorie, si deve tenere presente la possibilità di insorgenza di broncospasmo paradossso. In questi casi la terapia deve essere immediatamente sospesa e deve essere istituita un'altra terapia (vedi paragrafo 4.8 "Effetti indesiderati").

ATIMOS contiene lattosio monoidrato (19,948 mg per dose). I pazienti affetti da rari problemi ereditari rari di intolleranza al galattosio, da deficit totale di lattasi, o da malassorbimento di glucosio-galattosio, non devono assumere questo medicinale.

Si raccomanda di attenersi scrupolosamente alla posologia consigliata per evitare l'insorgenza di gravi effetti collaterali, soprattutto di tipo cardiovascolare.

### **4.5 Interazioni con altri medicinali ed altre forme di interazione**

Non sono stati effettuati studi specifici di interazione con ATIMOS.

Esiste il rischio teorico che il trattamento concomitante con altri farmaci noti per prolungare l'intervallo QTc possa causare interazione farmacodinamica con il formoterolo ed aumentare il possibile rischio di aritmie ventricolari. Esempi di tali farmaci includono alcuni antistaminici (per es. terfenadina, astemizolo, mizolastina), alcuni antiaritmici (per es. chinidina, disopiramide, procainamide), eritromicina e antidepressivi triciclici.

Il trattamento concomitante con altri simpaticomimetici, quali altri  $\beta_2$  agonisti o efedrina, può potenziare gli effetti indesiderati di ATIMOS e può richiedere una titolazione del dosaggio.

La somministrazione contemporanea di altri farmaci ad azione adrenergica non è raccomandabile, a causa della possibilità di un potenziamento degli effetti collaterali cardiovascolari.

La contemporanea somministrazione di ATIMOS a pazienti in trattamento con inibitori delle MAO o con antidepressivi triciclici, deve essere effettuata con cautela, perché può risultare potenziata l'azione dei  $\beta_2$ -agonisti sul sistema cardiovascolare. Il trattamento concomitante con derivati xantinici, steroidi o diuretici quali tiazidici e diuretici dell'ansa può potenziare l'effetto ipokaliemizzante dei  $\beta_2$ -stimolanti. L'ipokaliemia indotta da  $\beta_2$ -stimolanti può aumentare la possibilità di insorgenza di aritmie cardiache nei pazienti trattati con digitalici.

I beta-bloccanti possono diminuire o antagonizzare l'effetto di ATIMOS. Pertanto il farmaco non dovrebbe essere somministrato contemporaneamente a farmaci beta-bloccanti (inclusi i colliri) se non in caso di effettiva necessità.

I trattamenti con  $\beta_2$  agonisti possono determinare un aumento dei livelli ematici di insulina, acidi grassi liberi, glicerolo e corpi chetonici.

I pazienti che ricevono una concomitante anestesia con idrocarburi alogenati hanno un elevato rischio di aritmie cardiache.

Gli effetti broncodilatatori del formoterolo possono essere potenziati da farmaci anticolinergici.

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

### Gravidanza

Non ci sono dati adeguati riguardanti l'uso di formoterolo in donne in gravidanza.

In studi condotti negli animali il formoterolo ha causato una perdita degli impianti embrionali, una riduzione della sopravvivenza nell'immediato periodo postnatale ed una riduzione del peso corporeo alla nascita. Tali manifestazioni sono state osservate a livelli di esposizione sistemica considerevolmente più elevati di quelli raggiunti durante l'utilizzo clinico di ATIMOS. Il rischio potenziale nell'uomo non è noto.

L'uso in gravidanza deve essere evitato per quanto possibile.

Come per altri farmaci  $\beta_2$ -stimolanti, il formoterolo può inibire il travaglio a causa dell'effetto rilassante sulla muscolatura liscia uterina.

### Allattamento

Non è noto se il formoterolo passi nel latte materno. La sostanza tuttavia è stata ritrovata nel latte delle ratte trattate. Le madri che assumono ATIMOS non dovrebbero allattare al seno.

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

Effetti indesiderati come il tremore o l'agitazione, qualora presenti, possono influenzare la capacità di guidare veicoli o di azionare macchinari.

#### **4.8 Effetti indesiderati**

Gli eventi avversi più comunemente riferiti della terapia con  $\beta_2$  agonisti, quali tremori e palpitazioni, tendono a essere di grado lieve e a scomparire entro alcuni giorni dall'inizio del trattamento.

Le reazioni avverse associate a formoterolo sono indicate di seguito ed elencate per sistemi e organi e frequenza. La frequenza è definita come: molto comune ( $\geq 1/10$ ), comune ( $\geq 1/100$  e  $< 1/10$ ), non comune ( $\geq 1/1.000$  e  $< 1/100$ ), raro ( $\geq 1/10.000$  e  $< 1/1.000$ ) e molto raro ( $< 1/10.000$ ).

<b>Classificazione per sistemi e organi secondo MedDRA</b>	<b>Frequenza</b>	<b>Reazione avversa</b>
Disturbi del sistema immunitario	Raro	Reazioni da ipersensibilità per es. edema angioneurotico, broncospasmo, esantema, orticaria, prurito
Disturbi del metabolismo e della nutrizione	Raro	Ippopotassiemia
	Molto raro	Iperglicemia
Disturbi psichiatrici	Non comune	Agitazione, ansia, irrequietezza, disturbi del sonno
Patologie del sistema nervoso	Comune	Cefalea, tremori
	Non comune	Capogiri
	Molto raro	Disturbi del gusto
Patologie dell'occhio	Non noto	Irritazione congiuntivale, edema delle palpebre
Patologie cardiache	Comune	Palpitazioni
	Non comune	Tachicardia

	Raro	Aritmia cardiaca per es. fibrillazione atriale, tachicardia sopraventricolare, extrasistoli
	Molto raro	Edema periferico, angina pectoris, prolungamento dell'intervallo QTc
Patologie vascolari	Molto raro	Variazione della pressione arteriosa
Patologie respiratorie, toraciche e mediastiniche	Comune	Esacerbazione dell'asma grave in bambini di età 6–12 anni, tosse, dispnea
	Non comune	Broncospasmo, compreso broncospasmo paradossso (vedere paragrafo 4.4), irritazione della gola
Patologie gastrointestinali	Raro	Nausea
Patologie del sistema muscoloscheletrico e del tessuto connettivo	Non comune	Crampi muscolari, mialgia
Patologie sistemiche e condizioni relative alla sede di somministrazione	Non noto	Stanchezza

I trattamenti con  $\beta_2$  agonisti possono determinare un aumento dei livelli ematici di insulina, acidi grassi liberi, glicerolo e corpi chetonici.

L'eccipiente lattosio contiene piccole quantità di proteine del latte. Queste potrebbero causare reazioni allergiche

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

##### **Sintomi**

È probabile che il sovradosaggio da ATIMOS provochi sintomi tipici dei  $\beta_2$ -stimolanti quali, mal di testa, tremori, sonnolenza, palpitazioni aritmia ventricolare, ipotensione, acidosi metabolica, iperglicemia. I sintomi rilevati in casi isolati sono tachicardia, iperglicemia, ipopotassiemia, prolungamento dell'intervallo QTc, aritmia, nausea e vomito.

##### **Trattamento**

Terapia sintomatica o di supporto aspecifico. Ospedalizzazione nei casi più gravi. Può essere preso in considerazione l'uso di beta-bloccanti cardioselettivi, tuttavia questo trattamento deve essere effettuato con estrema cautela, poiché l'impiego di una terapia con  $\beta$ -bloccanti comporta il rischio di provocare un episodio acuto d'asma.

Il potassio sierico deve essere controllato.

## 5. PROPRIETÀ FARMACOLOGICHE

### 5.1 Proprietà farmacodinamiche

Categoria farmacoterapeutica: agonista selettivo dei recettori beta2-adrenergici; formoterolo fumarato. Codice ATC: R03AC13.

#### Meccanismo d'azione

Il formoterolo è un potente agonista selettivo dei recettori  $\beta_2$ -adrenergici. Manifesta un pronunciato effetto broncodilatatore nei pazienti con broncopneumopatia cronica ostruttiva reversibile.

#### Effetti farmacodinamici

Il formoterolo ha un inizio d'azione rapido (entro 1-3 minuti) ed il suo effetto broncodilatatore si protrae sino a 12 ore dall'assunzione. A dosi terapeutiche, effetti collaterali cardiovascolari insorgono solo occasionalmente. Il formoterolo riduce marcatamente la liberazione di istamina e di leucotrieni da mast-cellule polmonari umane sensibilizzate passivamente.

#### Efficacia e sicurezza clinica

Negli studi sperimentali sono state evidenziate anche proprietà antiinfiammatorie quali inibizione dell'edema ed accumulo delle cellule infiammatorie. Il preparato si è dimostrato altamente efficace nella prevenzione e nel trattamento della broncocostrizione indotta da allergeni, in quella da sforzo o da freddo, da istamina o da metacolina.

## **5.2 Proprietà farmacocinetiche**

#### Assorbimento

Come riportato per altri farmaci somministrati per via inalatoria, il formoterolo per via inalatoria viene assorbito in misura ridotta attraverso il polmone, mentre in misura maggiore viene deglutito ed assorbito dal tratto gastrointestinale.

Dosi orali fino a 300 microgrammi di formoterolo fumarato vengono rapidamente assorbite nel tratto gastrointestinale. La sostanza immodificata raggiunge il picco di concentrazione plasmatica tra 30 minuti ed 1 ora dopo la somministrazione. L'assorbimento di una dose orale attraverso il tratto gastrointestinale è del 65% o più. La farmacocinetica della sostanza attiva è di tipo lineare a dosi fino a 300 mcg per via orale. Somministrazioni orali ripetute di dosi fino a 160 mcg al giorno non hanno portato a fenomeni di accumulo nel plasma.

Dopo inalazione di una dose singola di 120 mcg, il formoterolo viene rapidamente assorbito nel plasma, raggiungendo una concentrazione massima entro 5 minuti, dell'ordine dei picogrammi/ml. L'assorbimento è risultato lineare nel range di dosi di 12-96 mcg per via inalatoria.

#### Distribuzione

Il formoterolo si lega alle singole proteine plasmatiche in una percentuale del 61-64% (per il 34% all'albumina) e non si osserva saturazione dei siti di legame nell'ambito delle concentrazioni raggiunte dopo somministrazione di dosi terapeutiche.

#### Biotrasformazione

Il formoterolo viene eliminato principalmente attraverso un meccanismo di glucuronazione diretta della molecola, che dà origine ad un coniugato inattivo.

Un altro meccanismo di eliminazione è quello della O-demetilazione seguito da glucuronazione.

Il metabolismo avviene principalmente a livello epatico.

#### Eliminazione

Dopo una singola somministrazione di polvere inalatoria, l'escrezione urinaria cumulativa aumenta linearmente con la dose nel range di 12-96 mcg; in media viene escreto l'8% ed il 25% della dose, come formoterolo invariato e formoterolo totale, rispettivamente.

Dopo la somministrazione di una singola dose inalatoria di 120 mcg, è stata determinata una emivita di eliminazione terminale di 10 ore.

Dopo somministrazione orale il 67% della dose è escreta nelle urine (principalmente in forma metabolizzata) ed il resto nelle feci.

La clearance renale del formoterolo è di 150 ml/min.

## **5.3 Dati preclinici di sicurezza**

Il formoterolo ha una ridotta tossicità acuta.

Non è risultato mutageno nei test sperimentali, né presenta alle dosi terapeutiche rischio carcinogenico nell'uomo.

ATIMOS polvere inalatoria ha presentato una buona tollerabilità locale fino a dosi molto più elevate rispetto a quelle utilizzate in terapia.

## **6. INFORMAZIONI FARMACEUTICHE**

### **6.1 Elenco degli eccipienti**

Lattosio monoidrato, magnesio stearato.

### **6.2 Incompatibilità**

Non pertinente.

### **6.3 Periodo di validità**

3 anni.

Il periodo di validità indicato si riferisce al prodotto in confezionamento integro, correttamente conservato.

### **6.4 Precauzioni particolari per la conservazione**

Conservare sempre l'inalatore chiuso con il cappuccio di protezione.

Non avvicinare l'inalatore a fonti di calore o di umidità.

### **6.5 Natura e contenuto del contenitore**

Confezione interna: apparecchio inalatore Pulvinal multidose comprendente boccaglio, corpo trasparente, base contenente essiccante e cappuccio protettivo.

Confezione esterna: astuccio in cartoncino stampato.

ATIMOS 12 mcg Polvere per inalazione: inalatore da 60 erogazioni -

ATIMOS 12 mcg Polvere per inalazione: inalatore da 100 erogazioni

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

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**

Chiesi Farmaceutici S.p.A., Via Palermo 26/A, Parma.

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

ATIMOS 12 mcg Polvere per inalazione: inalatore Pulvinal da 60 erogazioni: 035791019

ATIMOS 12 mcg Polvere per inalazione: inalatore Pulvinal da 100 erogazioni: 035791021

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

Data della prima autorizzazione: 16 gennaio 2004

## **10. DATA DI REVISIONE TESTO**