RIASSUNTO DELLE CARATTERISTICHE DEL PRODOTTO

1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE:

EOLUS 12 mcg 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 e' dotato di una azione molto protratta nel tempo (sino alle 12 ore), una terapia di mantenimento di due somministrazioni quotidiane e' 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.

- 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.

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 piu', 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. E' utile chiudere le narici del bambino durante l'inalazione.

4.3 Controindicazioni

Ipersensibilità al principio attivo o ad uno qualsiasi degli eccipienti o ad altre sostanze strettamente correlate dal punto di vista chimico. Tachiaritmie, blocco atrioventricolare di terzo grado, stenosi subaortica ipertrofica idiopatica, cardiomiopatia ipertrofica ostruttiva, sindrome del QT lungo idiopatica o indotta da farmaci (intervallo QTc > di 0,44 secondi), ipertiroidismo severo. Generalmente controindicato in gravidanza e nell'allattamento (vedi sezione 4.6 "Gravidanza e allattamento"). Bambini di età inferiore ai 6 anni.

4.4 Avvertenze speciali e precauzioni d'impiego

EOLUS non deve essere usato (e non è sufficiente) come trattamento iniziale dell'asma.

I pazienti asmatici, che richiedono una terapia con β_2 agonisti a lunga durata d'azione, devono anche assumere una terapia di mantenimento anti-infiammatoria ottimale con corticosteroidi. Si deve consigliare ai pazienti di continuare la terapia anti-infiammatoria, dopo l'introduzione di EOLUS, anche in caso di miglioramento dei sintomi.

Se i sintomi persistono o se è necessario aumentare il trattamento con i β_2 agonisti, ciò indica un peggioramento della malattia di base e che è necessaria una nuova valutazione della terapia di mantenimento. Nonostante EOLUS possa essere introdotto come terapia aggiuntiva quando i corticorticosteroidi inalatori non assicurano un controllo adeguato dei sintomi dell'asma, i pazienti non devono iniziare ad assumere EOLUS durante una riacutizzazione grave o se manifestano un significativo peggioramento o un'asma che deteriora in modo acuto.

Eventi avversi seri correlati all'asma ed esacerbazioni possono manifestarsi durante il trattamento con EOLUS.

I pazienti devono essere informati di proseguire il trattamento ma di consultare il medico se i sintomi dell'asma rimangono non controllati o peggiorano, dopo l'inizio della terapia con EOLUS. Una volta che i sintomi dell'asma sono sotto controllo, si può considerare una graduale riduzione della dose di EOLUS.

E' importante eseguire controlli regolari dei pazienti che hanno ridotto la dose.

Deve essere impiegata la più bassa dose efficace di EOLUS.

Non superare la dose massima giornaliera. Non è stata stabilita la sicurezza a lungo termine del trattamento di mantenimento a dosi superiori a 36 microgrammi/die nei pazienti adulti asmatici, a dosi superiori a 18 microgrammi/die nei bambini asmatici e a dosi superiori a 18 microgrammi/die nei pazienti con BPCO.

Un ricorso frequente al farmaco numerose volte alla settimana (cioè un trattamento di profilassi, ad esempio corticosteroidi e β_2 –agonisti a lunga durata d'azione) per la prevenzione della broncocostrizione indotta da esercizio fisico, può essere segno di un controllo non ottimale dell'asma, nonostante un'adeguata terapia di mantenimento e richiede una rivalutazione della terapia antiasmatica unitamente alla valutazione dell'adesione del paziente al trattamento.

Si raccomanda cautela nel trattare pazienti con tireotossicosi, feocromocitoma, cardiomiopatia ipertrofica ostruttiva, stenosi aortica subvalvolare idiopatica, ipertensione grave, aneurisma o altri gravi disordini cardiovascolari quali ischemia cardiaca, tachiaritmia o grave insufficienza cardiaca.

Il formoterolo può indurre un prolungamento dell'intervallo QTc. Si raccomanda cautela quando il medicinale viene somministrato a pazienti con prolungamento dell'intervallo QTc e a pazienti trattati con farmaci che influiscono sull'intervallo QTc (vedere paragrafo 4.5).

A causa degli effetti iperglicemizzanti del β_2 agonisti, si raccomanda un ulteriore monitoraggio iniziale della glicemia in pazienti diabetici.

La terapia con β₂ agonisti può provocare una ipopotassiemia potenzialmente grave.

Si raccomanda particolare attenzione, nei casi di asma grave acuto, poiché i rischi correlati possono essere aumentati dall'ipossia.

Gli effetti dell'ipopotassiemia possono essere potenziati dal trattamento concomitante con derivati xantinici, steroidi e diuretici. In tali situazioni, pertanto, si devono controllare i livelli sierici di potassio.

Come per le altre terapie inalatorie, deve essere presa in considerazione l'eventualità di un broncospasmo paradosso. Se si verifica, il trattamento deve essere interrotto immediatamente e deve essere iniziata una terapia alternativa (vedere paragrafo 4.8).

I bambini fino all'età di 6 anni non devono essere trattati con EOLUS poiché non è disponibile una adeguata esperienza in questa fascia d'età.

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

Questa specialita' medicinale contiene una piccola quantita' di etanolo (alcool), inferiore a 100 mg per dose.

4.5 Interazioni con altri medicinali ed altre forme d'interazione

EOLUS 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.

Non sono stati condotti studi specifici di interazione con EOLUS.

Il trattamento concomitante con altri simpaticomimetici, quali altri $\&patebox{0.2cm}{0.2cm}$ agonisti o efedrina, può potenziare gli effetti indesiderati di EOLUS e può richiedere una titolazione del dosaggio.

Il trattamento concomitante con derivati xantinici, steroidi o diuretici quali tiazidici e diuretici dell'ansa può potenziare un raro evento avverso ipopotassiemico dei SS₂ agonisti.

L'ipopotassiemia può aumentare la disposizione all'aritmia nei pazienti trattati con glicosidi digitalici.

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.

Esiste un rischio elevato di aritmia nei pazienti che ricevono contemporaneamente un'anestesia con idrocarburi alogenati.

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

I SS-bloccanti adrenergici possono ridurre o inibire l'effetto di EOLUS.

EOLUS non deve quindi essere somministrato in concomitanza con SS bloccanti adrenergici (inclusi i colliri) tranne nei casi di assoluta necessità.

La contemporanea somministrazione di EOLUS a pazienti in trattamento con inibitori delle MAO o con antidepressivi triciclici deve essere effettuata con cautela, perche' puo' risultare potenziata l'azione dei β_2 -agonisti sul sistema cardiovascolare.

4.6 Gravidanza e allattamento

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

In studi condotti sugli animali, il formoterolo ha causato perdita degli impianti embrionali, riduzione della sopravvivenza subito dopo la nascita 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 EOLUS. Il trattamento con EOLUS può essere preso in considerazione in tutti gli stadi di gravidanza, se

Il trattamento con EOLUS può essere preso in considerazione in tutti gli stadi di gravidanza, se necessario per ottenere un controllo dell'asma e se i benefici attesi per la madre sono maggiori di ogni possibile rischio per il feto. Il rischio potenziale nell'uomo non è noto.

Non è noto se il formoterolo passi nel latte materno. Studi condotti nei ratti hanno evidenziato che piccole quantità di formoterolo sono rintracciabili nel latte materno.

La somministrazione di EOLUS a donne in allattamento al seno deve essere presa in considerazione solo se i benefici attesi per la madre sono maggiori di ogni possibile rischio per il bambino.

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

EOLUS non influisce sulla capacità di guidare veicoli e di usare macchinari.

4.8 Effetti indesiderati

Gli eventi avversi più comunemente riferiti della terapia con SS₂ agonisti, quali tremori e palpitazioni, tendono ad essere lievi e a scomparire entro pochi giorni dall'inizio del trattamento.

Le reazioni avverse associate a formoterolo sono indicate di seguito, elencate per classe organo-sistema e frequenza. La frequenza è definita come: molto comune (\geq 1/10), comune (\geq 1/100 e < 1/10), raro (\geq 1/10.000 e < 1/10.000) e molto raro (< 1/10.000).

Patologie cardiache	Comune	Palpitazioni
	Non comune	Tachicardia
	Raro	Aritmie cardiache per es. fibrillazione atriale, tachicardia sopraventricolare, extrasistoli
	Molto raro	Angina pectoris, prolungamento dell'intervallo QTc
Patologie gastrointestinali	Raro	Nausea
Disturbi del sistema immunitario	Raro	Reazioni di ipersensibilità per es. broncospasmo, esantema, orticaria, prurito
Disturbi del metabolismo e della nutrizione	Raro	Ipopotassiemia
	Molto raro	Iperglicemia
Patologie del sistema muscolo scheletrico e del tessuto connettivo	Non comune	Crampi muscolari
Patologie del sistema nervoso	Comune	Cefalea, tremori

	Molto raro	Disturbi del gusto, capogiri
Disturbi psichiatrici	Non comune	Agitazione, irrequietezza, disturbi del sonno
Patologie vascolari	Molto raro	Variazione della pressione arteriosa

Come per tutte le terapie per via inalatoria, possono presentarsi casi molto rari di broncospasmo paradosso (vedere paragrafo 4.4).

I trattamenti con SS_2 agonisti possono determinare un aumento dei livelli ematici di insulina, acidi grassi liberi, glicerolo e corpi chetonici.

In rari casi possono verificarsi: irritazione del cavo orofaringeo, stanchezza, irritazione congiuntivale ed edema delle palpebre.

4.9 Sovradosaggio

I dati clinici relativi alla gestione del sovradosaggio sono limitati. Un sovradosaggio potrebbe provocare effetti che sono quelli tipici dei SS_2 agonisti: tremori, cefalea e palpitazioni. I sintomi rilevati in casi isolati sono: tachicardia, iperglicemia, ipopotassiemia, prolungamento dell'intervallo QTc, artimia, nausea e vomito. E' indicata una terapia sintomatica e di supporto.

L'uso di beta-bloccanti cardioselettivi può essere preso in considerazione, ma solo con estrema cautela dal momento che i SS-bloccanti adrenergici possono provocare broncospasmo. Il potassio sierico deve essere controllato.

5. PROPRIETA' FARMACOLOGICHE

5.1 Proprietà farmacodinamiche

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

Il formoterolo e' un potente agonista selettivo dei recettori β_2 -adrenergici. Manifesta un pronunciato effetto broncodilatatore nei pazienti con broncopneumopatia cronica ostruttiva reversibile

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. Negli studi sperimentali sono state evidenziate anche proprieta' antiinfiammatorie quali inibizione dell'edema ed accumulo delle cellule infiammatorie. Il preparato si e' 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 e' del 65% o piu'. La farmacocinetica della sostanza attiva e' 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 e' 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.

Metabolismo

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

Un altro meccanismo di eliminazione e' 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, e' stata determinata una emivita di eliminazione terminale di 10 ore.

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

La clearance renale del formoterolo e' di 150 ml/min.

5.3 Dati preclinici di sicurezza

Il formoterolo ha una ridotta tossicità' acuta.

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

EOLUS soluzione pressurizzata per inalazione ha presentato nell'animale una buona tollerabilita' locale fino a dosi molto piu' 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.

Tali periodi sono da intendersi per la specialità correttamente conservata e con confezionamento integro.

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 inalazioni.

- EOLUS 12 mcg soluzione pressurizzata per inalazione – contenitore sotto pressione da 100 inalazioni

6.6 Precauzioni particolari per lo smaltimento e la manipolazione

Il medicinale non utilizzato ed i rifiuti derivati da tale medicinale devono essere smaltiti in conformità alla normativa locale vigente.

7. TITOLARE DELL' AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

SIGMA-TAU Industrie Farmaceutiche Riunite S.p.A., Viale Shakespeare, 47 – 00144 Roma

Concessionaria per la vendita: BIOFUTURA PHARMA SpA Via Pontina km 30,400 – 00040 Pomezia (Roma)

8. NUMERO DELLE AUTORIZZAZIONI ALL' IMMISSIONE IN COMMERCIO

EOLUS 12 mcg soluzione pressurizzata per inalazione – contenitore sotto pressione da 100 inalazioni - AIC N. 028257069

9. DATA DELLA PRIMA AUTORIZZAZIONE

Autorizzazione: Giugno 1995 Rinnovo: Giugno 2010

10. DATA DI REVISIONE DEL TESTO

Settembre 2012

07-2008/EOLUS sol.press./ST 119 Modifica stampati Determ. AIC/N/V n. 1749 del 19/09/08 (con correzioni) 06-2012/VAR. IBCI3a (Mod. stampati su rich. Farmacovigilanza AIFA del 19/06/2012) - G.U. n. 113 del 25/09/2012 (parte II^)

