

## RIASSUNTO DELLE CARATTERISTICHE DEL PRODOTTO

### 1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE

Oxis Turbohaler 4,5 microgrammi/dose, polvere per inalazione

### 2. COMPOSIZIONE QUALITATIVA E QUANTITATIVA

Ogni dose inalata (dose che fuoriesce dal boccaglio) di Oxis contiene 4,5 microgrammi di formoterolo fumarato diidrato corrispondenti a 6 microgrammi/dose erogati.

#### Eccipienti con effetti noti

895.5 microgrammi di lattosio monoidrato per dose inalata. Vedere paragrafo 4.4.

Per l'elenco completo degli eccipienti vedere paragrafo 6.1

### 3. FORMA FARMACEUTICA

Polvere per inalazione.

Polvere bianca.

### 4. INFORMAZIONI CLINICHE

#### 4.1 Indicazioni terapeutiche

Oxis è indicato negli adulti, negli adolescenti e nei bambini di età pari e superiore ai 6 anni, come terapia aggiuntiva alla terapia di mantenimento con corticosteroidi inalatori, per alleviare i sintomi bronco-ostruttivi e per la prevenzione dei sintomi indotti dall'esercizio fisico in pazienti asmatici quando non adeguatamente controllati con corticosteroidi. Oxis è anche indicato negli adulti per il sollievo dai sintomi bronco-ostruttivi in pazienti con broncopneumopatia cronica ostruttiva (BPCO).

#### 4.2 Posologia e modo di somministrazione

##### Posologia

L'uso di dosi superiori a quelle normalmente richieste dal singolo paziente per più di 2 giorni alla settimana è segno di controllo non ottimale della malattia e la terapia di mantenimento deve essere rivalutata.

##### *Asma:*

Nell'asma, Oxis può essere somministrato una o due volte al giorno ("dose di mantenimento") e come "terapia sintomatica" per alleviare i sintomi bronco-ostruttivi acuti.

##### *Adulti al di sopra dei 18 anni:*

*Terapia sintomatica:* 1 o 2 inalazioni per alleviare i sintomi bronco-ostruttivi acuti.

*Dose di mantenimento:* 1 o 2 inalazioni una o due volte al giorno. In alcuni pazienti possono essere necessarie 4 inalazioni 1 o 2 volte al giorno.

*Prevenzione della broncocostrizione indotta da esercizio fisico:* 2 inalazioni prima dell'esercizio fisico.

La dose giornaliera di mantenimento non deve superare 8 inalazioni. Tuttavia, occasionalmente, possono essere permesse fino a un massimo di 12 inalazioni nelle 24 ore. Non si devono assumere più di 6 inalazioni per volta.

*Bambini ed Adolescenti dai 6 anni di età in su:*

*Terapia sintomatica:* 1 o 2 inalazioni per alleviare i sintomi bronco-ostruttivi acuti.

*Dose di mantenimento:* 2 inalazioni una o due volte al giorno.

*Prevenzione della broncocostrizione indotta da esercizio fisico:* 1 o 2 inalazioni prima dell'esercizio fisico.

La dose giornaliera di mantenimento non deve superare 4 inalazioni. Tuttavia, occasionalmente, possono essere permesse fino a un massimo di 8 inalazioni nelle 24 ore. Non si devono assumere più di 2 inalazioni per volta.

*BPCO:*

*Adulti di età superiore ai 18 anni:*

*Dose di mantenimento:* 2 inalazioni 1 o 2 volte al giorno.

La dose giornaliera di mantenimento non deve superare 4 inalazioni.

Se necessario, per avere sollievo dai sintomi, si possono assumere ulteriori inalazioni, oltre a quelle prescritte per la terapia di mantenimento, fino a una dose giornaliera massima totale di 8 inalazioni (dose di mantenimento + uso al bisogno).

Non si devono assumere più di 4 inalazioni per volta.

*Popolazioni speciali:*

*Anziani:*

Non ci sono particolari requisiti di dosaggio nei pazienti anziani.

*Pazienti con compromissione epatica o renale:*

Non vi sono dati disponibili sull'uso di Oxis nei pazienti con danno epatico o renale (vedere anche paragrafo 5.2).

*Popolazione pediatrica:*

L'uso di Oxis Turbohaler non è raccomandato nei bambini di età inferiore ai 6 a causa dei dati insufficienti sulla sicurezza e efficacia.

**NB:** è disponibile un dosaggio superiore (9 microgrammi/dose) quale alternativa per i pazienti che richiedono 2 o più inalazioni.

Modo di somministrazione

*Istruzioni per il corretto uso di Oxis*

Oxis è attivato mediante inspirazione, ciò significa che quando il paziente inspira attraverso il boccaglio, il farmaco segue l'aria inspirata arrivando nelle vie aeree.

## **NOTA**

È importante istruire il paziente ad inspirare vigorosamente e profondamente attraverso il boccaglio, in modo da assicurare l'ottenimento di una dose ottimale.

È importante istruire il paziente a non masticare o mordere mai il boccaglio e a non usare mai l'inalatore se risulta danneggiato o se il boccaglio si è distaccato dal corpo dell'inalatore.

Il paziente può avere la sensazione di non aver assunto il prodotto a causa della piccola quantità di farmaco erogata.

Le istruzioni dettagliate per l'uso sono allegate alla confezione.

### **4.3 Controindicazioni**

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

### **4.4 Avvertenze speciali e precauzioni d'impiego**

#### Informazioni generali

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

I pazienti asmatici, che richiedono una terapia con  $\beta_2$  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 Oxis, anche in caso di miglioramento sintomatologico.

Se i sintomi persistono o se è necessario aumentare il trattamento con i  $\beta_2$  agonisti, ciò indica che è in atto un peggioramento della malattia di base e che è necessaria una nuova valutazione della terapia di mantenimento.

Nonostante Oxis possa essere introdotto come terapia aggiuntiva quando i corticosteroidi inalatori non assicurano un controllo adeguato dei sintomi dell'asma, i pazienti non devono iniziare ad assumere Oxis 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 Oxis. I pazienti devono essere informati di continuare il trattamento ma di consultare il medico se i sintomi dell'asma rimangono non controllati o peggiorano, dopo aver assunto Oxis.

Una volta che i sintomi dell'asma sono sotto controllo, si può considerare una graduale riduzione della dose di Oxis.

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

Deve essere impiegata la più bassa dose efficace di Oxis.

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  $\beta_2$ -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. Si raccomanda una rivalutazione della terapia antiasmatica, unitamente alla valutazione dell'adesione del paziente al trattamento.

#### Patologie cardiovascolari ed endocrine

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

#### Prolungamento dell'intervallo QTc

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).

#### Pazienti diabetici

A causa degli effetti iperglicemizzanti dei  $\beta_2$  agonisti, si raccomanda il monitoraggio iniziale della glicemia in pazienti diabetici.

#### Ipotassiemia

La terapia con  $\beta_2$  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 xantینici, steroidi e diuretici. In tali situazioni si devono controllare i livelli sierici di potassio.

#### Broncospasmo

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

#### Intolleranza al lattosio

Oxis contiene 895.5 microgrammi di lattosio monoidrato per dose inalata. In genere questa quantità di lattosio non causa problemi ai soggetti intolleranti. I pazienti affetti da problemi ereditari rari di intolleranza al galattosio, carenza di Lapp lattasi o da malassorbimento di glucosio-galattosio non devono assumere questo medicinale.

#### Popolazione pediatrica

Bambini, fino a 6 anni di età, non devono essere trattati con Oxis poiché non è disponibile un'adeguata esperienza in questa fascia d'età.

### **4.5 Interazioni con altri medicinali ed altre forme d'interazione**

Non sono stati condotti studi specifici di interazione con Oxis.

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

Il trattamento concomitante con derivati xantینici, steroidi o diuretici quali tiazidici e diuretici dell'ansa può potenziare un evento avverso, ipopotassemico raro, dei  $\beta_2$  agonisti. L'ipopotassiemia può aumentare la predisposizione 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  $\beta$ -bloccanti adrenergici possono ridurre o inibire l'effetto di Oxis.

Oxis non deve quindi essere somministrato in concomitanza con  $\beta$ -bloccanti adrenergici (inclusi i colliri) tranne nei casi di assoluta necessità.

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

##### Gravidanza

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 Oxis.

Il trattamento con Oxis può essere preso in considerazione in tutti gli stadi della gravidanza, se necessario per ottenere il 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.

##### Allattamento

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 Oxis 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.

##### Fertilità

Studi con formoterolo sulla riproduzione animale hanno dimostrato qualche caso di ridotta fertilità nei ratti maschi a dosi elevate di esposizione sistemica di formoterolo rispetto a quelle dell'uso clinico. Tuttavia, questi risultati sperimentali sugli animali non sembrano essere rilevanti negli umani.

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

Oxis non altera o altera in modo trascurabile la capacità di guidare veicoli o di usare macchinari.

#### 4.8 Effetti indesiderati

##### Riassunto del profilo di sicurezza

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

##### Tabella delle reazioni avverse

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  $< 1/10$ ), 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 organi e sistemi	Frequenza	Reazione avversa
Patologie cardiache	Non comune	Palpitazioni
	Non comune	Tachicardia
	Non comune	Aritmie cardiache per es. fibrillazione atriale, tachicardia sopraventricolare, extrasistoli
	Non comune	Angina pectoris
	Molto raro	Prolungamento dell'intervallo QTc
Patologie gastrointestinali	Comune	Nausea
Disturbi del sistema immunitario	Non comune	Reazioni da ipersensibilità per es. broncospasmo, esantema, orticaria, prurito
Disturbi del metabolismo e della nutrizione	Non comune	Ipotassiemia
	Non comune	Iperglicemia

Patologie del sistema muscoloscheletrico e del tessuto connettivo	Comune	Crampi muscolari
Patologie del sistema nervoso	Comune	Cefalea *, tremori, capogiri
	Non comune	Disturbi del gusto
Disturbi psichiatrici	Non comune	Disturbi del sonno
	Raro	Agitazione, irrequietezza
Patologie vascolari	Non comune	Variazione della pressione arteriosa

\* Mal di testa si manifesta nel 6.5% dei pazienti trattati con OXIS e nel 6.2% trattati con placebo

#### Descrizione delle reazioni avverse selezionate

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

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 [www.agenziadelfarmaco.gov.it/it/responsabili](http://www.agenziadelfarmaco.gov.it/it/responsabili).

### **4.9 Sovradosaggio**

I dati clinici relativi alla gestione del sovradosaggio sono limitati.

#### Sintomi

Un sovradosaggio provocherebbe effetti che sono quelli tipici dei  $\beta_2$  agonisti: tremori, cefalea e palpazioni. I sintomi rilevati in casi isolati sono: tachicardia, iperglicemia, ipopotassiemia, prolungamento dell'intervallo QTc, aritmia, nausea e vomito. È indicata una terapia sintomatica e di supporto.

#### Gestione del sovradosaggio

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

## 5. PROPRIETÀ FARMACOLOGICHE

### 5.1 Proprietà farmacodinamiche

Categoria farmacoterapeutica: agonista selettivo dei recettori  $\beta_2$  adrenergici, formoterolo, classificazione ATC R03AC13.

#### Meccanismo d'azione ed effetti farmacodinamici

Il formoterolo è un agonista selettivo dell'adrenocettore  $\beta_2$  che induce un rilassamento della muscolatura liscia bronchiale. Il formoterolo possiede quindi un effetto broncodilatatore, nei pazienti con ostruzione reversibile delle vie aeree. L'effetto broncodilatatore si manifesta rapidamente, entro 1-3 minuti dopo l'inalazione ed ha una durata media di 12 ore, dopo una dose singola.

### 5.2 Proprietà farmacocinetiche

#### Assorbimento

Il formoterolo somministrato per via inalatoria è rapidamente assorbito. Il picco della concentrazione plasmatica viene raggiunto dopo circa 10 minuti dall'inalazione.

In uno studio farmacocinetico, la deposizione polmonare di formoterolo dopo l'inalazione via Turbohaler era del 43% della dose inalata.

La biodisponibilità sistemica totale, è di circa il 60% della dose inalata.

#### Distribuzione e biotrasformazione

Il legame con le proteine plasmatiche è circa del 50%.

Il formoterolo è metabolizzato per glucoronazione diretta e O-demetilazione. L'enzima responsabile della O-demetilazione non è stato identificato.

#### Eliminazione

La maggior parte della dose di formoterolo viene eliminata per via metabolica. La clearance totale plasmatica ed il volume di distribuzione non sono stati determinati.

Dopo inalazione, l'8-13% della dose inalata di formoterolo viene escreto, non metabolizzato, nelle urine. Circa il 20% di una dose somministrata per via endovenosa viene escreto, immodificato, nelle urine. Si stima che l'emivita finale, dopo inalazione, sia di 17 ore.

#### Linearità/Non linearità

L'esposizione sistemica di formoterolo è correlata in modo lineare alla dose somministrata.

#### Popolazioni speciali

Non è noto se una diminuita funzionalità renale o epatica influenzi la farmacocinetica di formoterolo e non è noto il profilo farmacocinetico nell'anziano. Siccome formoterolo è eliminato principalmente mediante metabolismo epatico può essere atteso un aumento di esposizione al farmaco in pazienti con cirrosi epatica grave.

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

Studi di tossicità, condotti nel ratto e nel cane, hanno evidenziato che formoterolo esplica i suoi effetti principali sul sistema cardiovascolare causando iperemia, tachicardia, aritmie e lesioni del miocardio. Tali effetti sono da considerarsi manifestazioni farmacologiche note della classe dei  $\beta_2$  agonisti quando somministrati a dosi elevate.

Test condotti in vitro o in vivo non hanno evidenziato alcun effetto genotossico attribuibile a formoterolo. Studi eseguiti nei ratti e nei topi hanno consentito di osservare un lieve aumento dell'incidenza di leiomiomi uterini benigni. Queste manifestazioni sono dovute ad un effetto della classe dei  $\beta_2$  agonisti quando somministrati per un lungo periodo di tempo ad alte dosi nei roditori.

## **6. INFORMAZIONI FARMACEUTICHE**

### **6.1 Elenco degli eccipienti**

Lattosio monoidrato (che contiene proteine del latte).

### **6.2 Incompatibilità**

Non pertinente

### **6.3 Periodo di validità**

2 anni.

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

Questo medicinale non richiede alcuna temperatura particolare di conservazione. Tenere il contenitore/cappuccio perfettamente chiusi.

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

Oxis è un inalatore multidose attivato mediante inspirazione ed eroga polvere secca per inalazione. L'inalatore è di plastica (PP, PC, HDPE, LDPE, LLDPE, PBT). Ogni inalatore contiene 60 dosi.

Ogni confezione contiene 60 dosi (1 inalatore), 3x60 dosi (3 inalatori), 10x60 dosi (10 inalatori), 18x60 dosi (18 inalatori) o 20x60 dosi (20 inalatori).

E' possibile che non tutte le confezioni siano commercializzate.

### **6.6 Precauzioni particolari per lo smaltimento**

Nessuna istruzione particolare.

## **7 TITOLARE DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO**

AstraZeneca S.p.A.  
Palazzo Ferraris  
Via Ludovico il Moro 6/C  
Basiglio (MI) 20080

## **8 NUMERO DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO**

Turbohaler 4,5 microgrammi/dose, 1 inalatore - A.I.C. n. 033312012.  
Turbohaler 4,5 microgrammi/dose, 3 inalatori - A.I.C. n. 033312036.

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

Maggio 1997/10 Marzo 2007

## **10 DATA DI REVISIONE DEL TESTO**

### **RIASSUNTO DELLE CARATTERISTICHE DEL PRODOTTO**

#### **1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE**

Oxis Turbohaler 9 microgrammi/dose, polvere per inalazione

#### **2. COMPOSIZIONE QUALITATIVA E QUANTITATIVA**

Ogni dose inalata (dose che fuoriesce dal boccaglio) di Oxis contiene 9 microgrammi di formoterolo fumarato diidrato corrispondenti a 12 microgrammi/dose erogati.

Eccipienti con effetti noti

891 microgrammi di lattosio monoidrato per dose inalata. Vedere paragrafo 4.4.

Per l'elenco completo degli eccipienti vedere paragrafo 6.1

### **3. FORMA FARMACEUTICA**

Polvere per inalazione.

Polvere bianca.

### **4. INFORMAZIONI CLINICHE**

#### **4.1 Indicazioni terapeutiche**

Oxis è indicato negli adulti, negli adolescenti e nei bambini di età pari e superiore ai 6 anni, come terapia aggiuntiva alla terapia di mantenimento con corticosteroidi inalatori, per alleviare i sintomi bronco-ostruttivi e per la prevenzione dei sintomi indotti dall'esercizio fisico in pazienti asmatici quando non adeguatamente controllati con corticosteroidi. Oxis è anche indicato negli adulti per il sollievo dai sintomi bronco-ostruttivi in pazienti con broncopneumopatia cronica ostruttiva (BPCO).

#### **4.2 Posologia e modo di somministrazione**

##### Posologia

L'uso di dosi superiori a quelle normalmente richieste dal singolo paziente per più di 2 giorni alla settimana è segno di controllo non ottimale della malattia e la terapia di mantenimento deve essere rivalutata.

##### *Asma:*

Nell'asma, Oxis può essere somministrato una o due volte al giorno ("dose di mantenimento") e come "terapia sintomatica" per alleviare i sintomi bronco-ostruttivi acuti.

##### *Adulti al di sopra dei 18 anni:*

*Terapia sintomatica:* 1 inalazione per alleviare i sintomi bronco-ostruttivi acuti.

*Dose di mantenimento:* 1 inalazione una o due volte al giorno. In alcuni pazienti possono essere necessarie 2 inalazioni 1 o 2 volte al giorno.

*Prevenzione della broncoostrizione indotta da esercizio fisico:* 1 inalazione prima dell'esercizio fisico.

La dose giornaliera di mantenimento non deve superare 4 inalazioni. Tuttavia, occasionalmente, possono essere permesse fino a un massimo di 6 inalazioni nelle 24 ore. Non si devono assumere più di 3 inalazioni per volta.

##### *Bambini ed adolescenti dai 6 anni di età in su:*

*Terapia sintomatica:* 1 inalazione per alleviare i sintomi bronco-ostruttivi acuti

*Dose di mantenimento:* 1 inalazione una o due volte al giorno.

*Prevenzione della broncoostrizione indotta da esercizio fisico:* 1 inalazione prima dell'esercizio fisico.

La dose giornaliera di mantenimento non deve superare 2 inalazioni. Tuttavia, occasionalmente, possono essere permesse fino a un massimo di 4 inalazioni nelle 24 ore. Non si devono assumere più di 1 inalazione per volta.

*BPCO:*

*Adulti di età superiore ai 18 anni:*

*Dose di mantenimento:* 1 inalazione 1 o 2 volte al giorno.

La dose giornaliera di mantenimento non deve superare 2 inalazioni.

Se necessario, per avere sollievo dai sintomi, si possono assumere ulteriori inalazioni, oltre a quelle prescritte per la terapia di mantenimento, fino a una dose giornaliera massima totale di 4 inalazioni (dose di mantenimento + uso al bisogno).

Non si devono assumere più di 2 inalazioni per volta.

*Popolazioni speciali:*

*Anziani*

Non ci sono particolari requisiti di dosaggio nei pazienti anziani.

*Pazienti con compromissione epatica o renale*

Non vi sono dati disponibili sull'uso di Oxis nei pazienti con danno epatico o renale (vedere anche paragrafo 5.2).

*Popolazione pediatrica*

L'uso di Oxis Turbohaler non è raccomandato nei bambini al di sotto dei 6 anni di età a causa dei dati insufficienti sulla sicurezza e l'efficacia

**NB** È disponibile una formulazione a dosaggio inferiore (4.5 microgrammi/dose).

### Modo di somministrazione

*Istruzioni per il corretto utilizzo di Oxis*

Oxis è attivato mediante inspirazione, ciò significa che quando il paziente inspira attraverso il boccaglio, il farmaco segue l'aria inspirata arrivando nelle vie aeree.

### **NOTA**

È importante istruire il paziente ad inspirare vigorosamente e profondamente attraverso il boccaglio, in modo da assicurare l'ottenimento di una dose ottimale.

È importante istruire il paziente a non masticare o mordere mai il boccaglio e a non usare mai l'inalatore se risulta danneggiato o se il boccaglio si è distaccato dal corpo dell'inalatore.

Il paziente può avere la sensazione di non aver assunto il prodotto a causa della piccola quantità di farmaco erogata.

Le istruzioni dettagliate per l'uso sono allegate alla confezione.

### **4.3 Controindicazioni**

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

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

##### Informazioni generali

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

I pazienti asmatici, che richiedono una terapia con  $\beta_2$  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 Oxis, anche in caso di miglioramento sintomatologico. Se i sintomi persistono o se è necessario aumentare il trattamento con i  $\beta_2$  agonisti, ciò indica che è in atto un peggioramento della malattia di base e che è necessaria una nuova valutazione della terapia di mantenimento. Nonostante Oxis possa essere introdotto come terapia aggiuntiva quando i corticosteroidi inalatori non assicurano un controllo adeguato dei sintomi dell'asma, i pazienti non devono iniziare ad assumere Oxis 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 Oxis. I pazienti devono essere informati di continuare il trattamento ma di consultare il medico se i sintomi dell'asma rimangono non controllati o peggiorano, dopo aver assunto Oxis.

Una volta che i sintomi dell'asma sono sotto controllo, si può considerare una graduale riduzione della dose di Oxis.

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

Deve essere impiegata la più bassa dose efficace di Oxis.

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  $\beta_2$ -agonisti a lunga durata d'azione) per la prevenzione della broncoostrizione indotta da esercizio fisico, può essere segno di un controllo non ottimale dell'asma, nonostante un'adeguata terapia di mantenimento. Si raccomanda una rivalutazione della terapia antiasmatica unitamente alla valutazione dell'adesione del paziente al trattamento.

##### Patologie cardiovascolari ed endocrine

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

##### Prolungamento dell'intervallo QTc

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).

#### Pazienti diabetici

A causa degli effetti iperglicemizzanti dei  $\beta_2$  agonisti, si raccomanda il monitoraggio iniziale della glicemia in pazienti diabetici.

#### Ipotassiemia

La terapia con  $\beta_2$  agonisti può provocare un'ipotassiemia potenzialmente grave. Si raccomanda particolare attenzione, nei casi di asma grave acuto, poiché i rischi correlati possono essere aumentati dall'ipossia.

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

#### Broncospasmo

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

#### Intolleranza al lattosio

Oxis contiene 891 microgrammi di lattosio monoidrato per dose inalata. In genere questa quantità di lattosio non causa problemi ai soggetti intolleranti. I pazienti affetti da problemi ereditari rari di intolleranza al galattosio, carenza di Lapp lattasi o da malassorbimento di glucosio-galattosio non devono assumere questo medicinale.

#### Popolazione pediatrica

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

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

Non sono stati condotti studi specifici di interazione con Oxis.

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

Il trattamento concomitante con derivati xantинici, steroidi o diuretici quali tiazidici e diuretici dell'ansa può potenziare un evento avverso, ipotassemico raro, dei  $\beta_2$  agonisti.

L'ipotassiemia può aumentare la predisposizione 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  $\beta$ -bloccanti adrenergici possono ridurre o inibire l'effetto di Oxis.

Oxis non deve quindi essere somministrato in concomitanza con  $\beta$ -bloccanti adrenergici (inclusi i colliri) tranne nei casi di assoluta necessità.

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

##### Gravidanza

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 Oxis.

Il trattamento con Oxis può essere preso in considerazione in tutti gli stadi della gravidanza, se necessario per ottenere il 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.

##### Allattamento

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 Oxis 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.

##### Fertilità

Studi con formoterolo sulla riproduzione animale hanno dimostrato qualche caso di ridotta fertilità nei ratti maschi a dosi elevate di esposizione sistemica di formoterolo rispetto a quelle dell'uso clinico. Tuttavia, questi risultati sperimentali sugli animali non sembrano essere rilevanti negli uomini.

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

Oxis non altera o altera in modo trascurabile la capacità di guidare veicoli o di usare macchinari.

#### **4.8 Effetti indesiderati**

##### Riassunto del profilo di sicurezza

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

### Tabella delle reazioni avverse

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  $< 1/10$ ), 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 organi e sistemi</b>	<b>Frequenza</b>	<b>Reazione avversa</b>
Patologie cardiache	Non comune	Palpitazioni
	Non comune	Tachicardia
	Non comune	Aritmie cardiache per es. fibrillazione atriale, tachicardia sopraventricolare, extrasistoli
	Non comune	Angina pectoris
	Molto raro	Prolungamento dell'intervallo QTc
Patologie gastrointestinali	Comune	Nausea
Disturbi del sistema immunitario	Non comune	Reazioni da ipersensibilità per es. broncospasmo, esantema, orticaria, prurito
Disturbi del metabolismo e della nutrizione	Non comune	Ipotassiemia
	Non comune	Iperglicemia
Patologie del sistema muscoloscheletrico e del tessuto connettivo	Comune	Crampi muscolari
Patologie del sistema nervoso	Comune	Cefalea*, tremori, capogiri
	Non comune	Disturbi del gusto
Disturbi psichiatrici	Non comune	Disturbi del sonno
	Raro	Agitazione, irrequietezza
Patologie vascolari	Non comune	Variazione della pressione arteriosa

\* Mal di testa si manifesta nel 6.5% dei pazienti trattati con OXIS e nel 6.2% trattati con placebo

### Descrizione delle reazioni avverse selezionate

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

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 [www.agenziadelfarmaco.gov.it/it/responsabili](http://www.agenziadelfarmaco.gov.it/it/responsabili).

### **4.9 Sovradosaggio**

I dati clinici relativi alla gestione del sovradosaggio sono limitati.

#### Sintomi

Un sovradosaggio provocherebbe effetti che sono quelli tipici dei  $\beta_2$  agonisti: tremori, cefalea e palpitazioni. I sintomi rilevati in casi isolati sono: tachicardia, iperglicemia, ipopotassiemia, prolungamento dell'intervallo QTc, aritmia, nausea e vomito. È indicata una terapia sintomatica e di supporto.

#### Gestione del sovradosaggio

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

## **5. PROPRIETÀ FARMACOLOGICHE**

### **5.1 Proprietà farmacodinamiche**

Categoria farmacoterapeutica: agonista selettivo dei recettori  $\beta_2$  adrenergici, formoterolo, classificazione ATC R03AC13.

#### Meccanismo d'azione ed effetti farmacodinamici

Il formoterolo è un agonista selettivo dell'adrenocettore  $\beta_2$  che induce un rilassamento della muscolatura liscia bronchiale. Il formoterolo possiede quindi un effetto broncodilatatore nei pazienti con ostruzione reversibile delle vie aeree. L'effetto broncodilatatore si manifesta rapidamente, entro 1-3 minuti dopo l'inalazione ed ha una durata media di 12 ore, dopo una dose singola.

### **5.2 Proprietà farmacocinetiche**

#### Assorbimento

Il formoterolo somministrato per via inalatoria è rapidamente assorbito. Il picco della concentrazione plasmatica viene raggiunto dopo circa 10 minuti dall'inalazione.

In uno studio farmacocinetico, la deposizione polmonare di formoterolo dopo l'inalazione via Turbohaler era del 43% della dose inalata.

La biodisponibilità sistemica totale, è di circa il 60% della dose inalata.

#### Distribuzione e biotrasformazione

Il legame con le proteine plasmatiche è circa del 50%.

Il formoterolo è metabolizzato per glucoronazione diretta e O-demetilazione. L'enzima responsabile della O-demetilazione non è stato identificato.

#### Eliminazione

La maggior parte della dose di formoterolo viene eliminata per via metabolica. La clearance totale plasmatica ed il volume di distribuzione non sono stati determinati

Dopo inalazione, l'8-13% della dose inalata di formoterolo viene escreto, non metabolizzato, nelle urine. Circa il 20% di una dose somministrata per via endovenosa viene escreto, immodificato, nelle urine. Si stima che l'emivita finale, dopo inalazione, sia di 17 ore.

#### Linearità/non linearità

L'esposizione sistemica di formoterolo è correlata in modo lineare alla dose somministrata.

#### Popolazioni speciali

Non è noto se una diminuita funzionalità renale o epatica influenzi la farmacocinetica di formoterolo e non è noto il profilo farmacocinetico nell'anziano. Siccome formoterolo è eliminato principalmente mediante metabolismo epatico può essere atteso un aumento di esposizione al farmaco in pazienti con cirrosi epatica grave.

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

Studi di tossicità, condotti nel ratto e nel cane, hanno evidenziato che formoterolo esplica i suoi effetti principali sul sistema cardiovascolare causando iperemia, tachicardia, aritmie e lesioni del miocardio. Tali effetti sono da considerarsi manifestazioni farmacologiche note della classe dei  $\beta_2$  agonisti quando somministrati a dosi elevate.

Test condotti in vitro o in vivo non hanno evidenziato alcun effetto genotossico attribuibile a formoterolo. Studi eseguiti nei ratti e nei topi hanno consentito di osservare un lieve aumento dell'incidenza di leiomiomi uterini benigni. Queste manifestazioni sono dovute ad un effetto della classe dei  $\beta_2$  agonisti quando somministrati per un lungo periodo di tempo ad alte dosi nei roditori.

## **6. INFORMAZIONI FARMACEUTICHE**

### **6.1 Elenco degli eccipienti**

Lattosio monoidrato (che contiene proteine del latte).

## **6.2 Incompatibilità**

Non pertinente

## **6.3 Periodo di validità**

2 anni.

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

Questo medicinale non richiede alcuna temperatura particolare di conservazione. Tenere il contenitore/cappuccio perfettamente chiusi.

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

Oxis è un inalatore multidose attivato mediante inspirazione ed eroga polvere secca per inalazione. L'inalatore è di plastica (PP, PC, HDPE, LDPE, LLDPE, PBT). Ogni inalatore contiene 60 dosi.

Ogni confezione contiene 60 dosi (1 inalatore), 3x60 dosi (3 inalatori), 10x60 dosi (10 inalatori), 18x60 dosi (18 inalatori) o 20x60 dosi (20 inalatori).

É possibile che non tutte le confezioni siano commercializzate.

## **6.6 Precauzioni particolari per lo smaltimento**

Nessuna istruzione particolare.

## **7 TITOLARE DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO**

AstraZeneca S.p.A.  
Palazzo Ferraris  
Via Ludovico il Moro 6/C  
Basiglio (MI) 20080

## **8 NUMERO DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO**

Turbohaler 9 microgrammi/dose, 1 inalatore - A.I.C. n. 033312024.

Turbohaler 9 microgrammi/dose, 3 inalatori - A.I.C. n. 033312048

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

Maggio 1997/10 Marzo 2007

## **10 DATA DI REVISIONE DEL TESTO**

Agenzia Italiana del Farmaco