RIASSUNTO DELLE CARATTERISTICHE DEL PRODOTTO

1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE

FORMOTEROLO EG 12 microgrammi polvere per inalazione, capsule rigide

2. COMPOSIZIONE QUALITATIVA E QUANTITATIVA

Una capsula contiene:
Principio attivo: formoterolo fumarato12 microgrammi
Eccipiente con effetti noti: lattosio

Per l'elenco completo degli eccipienti, vedere paragrafo 6.1

3. FORMA FARMACEUTICA

Polvere per inalazione, capsule rigide.

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

Le capsule sono solo per uso inalatorio.

La terapia con FORMOTEROLO EG capsule per inalazione è riservata agli adulti e ai bambini oltre 6 anni di età.

Posologia

Terapia di mantenimento e profilassi
Adulti: la dose suggerita è di 1 capsula (12 microgrammi) per via inalatoria due volte al giorno (mattina e sera). Nei casi più gravi è raccomandabile il dosaggio di due capsule al mattino e due alla sera. FORMOTEROLO EG deve essere prescritto solo come terapia aggiuntiva ai corticosteroidi ad uso inalatorio.
La dose massima giornaliera di mantenimento raccomandata è 48 microgrammi (pari a 4 capsule).
Se necessario, i pazienti adulti possono assumere per il sollievo dei sintomi una o due capsule aggiuntive al giorno, oltre quelle prescritte per la terapia di mantenimento, considerando comunque che la dose massima giornaliera raccomandata di 48 microgrammi non deve essere superata.
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.

FORMOTEROLO EG non deve essere utilizzato per il sollievo dai sintomi di un attacco acuto d'asma. Nel caso si verificasse un attacco acuto d'asma, deve essere impiegato un β_2-agonista a breve durata d'azione (vedere paragrafo 4.4).

Bambini di età superiore ai 6 anni: 1 capsula (12 microgrammi) per via inalatoria due volte al giorno (mattina e sera). FORMOTEROLO EG deve essere prescritto solo come terapia aggiuntiva ai corticosteroidi ad uso inalatorio.

Nei bambini, l'eventuale somministrazione di dosi aggiuntive è da riservare al giudizio del medico.
Per i bambini di età compresa tra 6 e 12 anni, si raccomanda il trattamento con l'associazione fissa di un

Documento reso disponibile da AIFA il 18/01/2022
Esula dalla competenza dell'AIFA ogni eventuale disputa concernente i diritti di proprietà industriale e la tutela brevettuale dei dati relativi all'AIC dei medicinali e, pertanto, l'Agenzia non può essere ritenuta responsabile in alcun modo di eventuali violazioni da parte del titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio (o titolare AIC).

corticosteroide ad uso inalatorio e un β2-agonista a lunga durata d'azione, ad eccezione dei casi in cui è richiesta la somministrazione separata di un corticosteroide ad uso inalatorio e di un β2-agonista a lunga durata d'azione (vedere paragrafi 4.4 e 4.8).

La dose massima giornaliera non dovrà comunque superare i 24 microgrammi (pari a 2 capsule).

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.

FORMOTEROLO EG non deve essere utilizzato per il sollievo dai sintomi di un attacco acuto d'asma. Nel caso si verificasse un attacco acuto d'asma, deve essere impiegato un β2-agonista a breve durata d'azione (vedere paragrafo 4.4).

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

Nei pazienti con asma persistente può essere clinicamente indicato l'uso di FORMOTEROLO EG per la profilassi del broncospasmo da sforzo o prima di un'inevitabile esposizione ad allergene noto, ma il trattamento dell'asma deve includere anche un corticosteroide ad uso inalatorio.

Adulti: somministrare una capsula (12 microgrammi) per inalazione con almeno 15 minuti d'anticipo. La dose di due capsule (24 microgrammi) viene raccomandata a titolo preventivo nei pazienti con storia di grave broncospasmo.

Bambini dai 6 anni di età in poi: si consiglia di somministrare una capsula (12 microgrammi) per via inalatoria con almeno 15 minuti d'anticipo.

Adulti e bambini di età superiore a 6 anni
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 bronco-pneumopatie croniche, sia di giorno che di notte.

Popolazioni speciali

Compromissione renale
Il formoterolo non è stato studiato nei pazienti con compromissione renale (vedere paragrafo 5.2).

Compromissione epatica
Il formoterolo non è stato studiato nei pazienti con compromissione epatica (vedere paragrafo 5.2).

Anziani (età superiore a 65 anni)
La farmacocinetica del formoterolo non è stata studiata nei pazienti anziani (vedere paragrafo 5.2).

Modo di somministrazione
Togliere il cappuccio dall'erogatore, aprire l'erogatore, inserire la capsula nell'apposito alloggiamento e richiudere.
È importante che la capsula venga tolta dal flacone solo immediatamente prima della somministrazione.
Premere a fondo e poi rilasciare i pulsanti rossi una sola volta, tenendo l'erogatore in posizione verticale, per consentire la rottura della capsula.
Quando la capsula si rompe, piccoli frammenti di gelatina possono andare in bocca o in gola. Poichè si tratta di gelatina per uso alimentare, non è pericolosa.
Espirare completamente, mettere in bocca il boccaglio e reclinare leggermente all'indietro la testa. Chiudere le labbra intorno al boccaglio ed inspirare rapidamente, ma costantemente, il più profondamente possibile. TRATTENERE IL RESPIRO il più a lungo possibile, rimuovere l'erogatore indi espirare.
Se nell'erogatore fosse ancora presente polvere nella capsula, ripetere le operazioni precedenti (espirare, inspirare dal boccaglio, trattenere il respiro, espirare).
Dopo l'uso, togliere la capsula vuota dall'erogatore, e rimettere il cappuccio.

Pulizia dell'erogatore:
Per togliere ogni residuo di polvere, pulire il boccaglio e l'alloggiamento della capsula con un panno asciutto. In alternativa si può utilizzare uno spazzolino morbido.

Documento reso disponibile da AIFA il 18/01/2022
Esula dalla competenza dell'AIFA ogni eventuale disputa concernente i diritti di proprietà industriale e la tutela brevettuale dei dati relativi all'AIC dei medicinali e, pertanto, l'Agenzia non può essere ritenuta responsabile in alcun modo di eventuali violazioni da parte del titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio (o titolare AIC).

4.3. Controindicazioni

Ipersensibilità a formoterolo al lattosio (che contiene piccole quantità di proteine del latte), o ad uno qualsiasi degli eccipienti elencati al paragrafo 6.1 o ad altre sostanze strettamente correlate dal punto di vista chimico.
Bambini di età inferiore ai 6 anni.
Controindicato in gravidanza e durante l'allattamento (vedere paragrafo 4.6).

4.4. Avvertenze speciali e precauzioni di impiego

Decessi correlati ad attacchi d'asma
Il formoterolo, sostanza attiva contenuta in FORMOTEROLO EG, appartiene alla classe dei β2-agonisti a lunga durata d'azione. In uno studio con salmeterolo, un diverso β2-agonista a lunga durata d'azione, si è osservata una percentuale maggiore di decessi dovuti ad attacchi d'asma nei pazienti trattati con salmeterolo rispetto al gruppo placebo. Non è stato condotto alcun studio adeguato a determinare se la percentuale di decessi correlati ad attacchi d'asma aumenti con formoterolo.

Dose raccomandata
La dose di FORMOTEROLO EG deve essere individuata in base alle necessità terapeutiche del paziente e deve essere la dose minima possibile che consenta di ottenere l'effetto terapeutico desiderato. La dose non deve essere aumentata oltre la dose giornaliera massima raccomandata (vedere paragrafo 4.2).
Si raccomanda di attenersi scrupolosamente alla posologia consigliata per evitare l'insorgenza di gravi effetti indesiderati, soprattutto di tipo cardiovascolare.

Terapia antinfiammatoria concomitante nel trattamento dell'asma
FORMOTEROLO EG non deve essere usato (e non e sufficiente) come trattamento iniziale dell'asma. Deve essere utilizzato solo come terapia aggiuntiva ai corticosteroidi ad uso inalatorio nei pazienti non adeguatamente controllati da un corticosteroide ad uso inalatorio o in quei pazienti in cui la gravità della malattia giustifichi chiaramente di iniziare il trattamento con un corticosteroide ad uso inalatorio in associazione ad un β2-agonista a lunga durata d'azione.

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.

Per i bambini di età compresa tra i 6 e i 12 anni, si raccomanda il trattamento con l'associazione fissa di un corticosteroide ad uso inalatorio e un β2-agonista a lunga durata d'azione, ad eccezione dei casi in cui è richiesta la somministrazione separata di un corticosteroide ad uso inalatorio e di un β2 agonista a lunga durata d'azione (vedere paragrafi 4.2 e 4.8). I bambini fino all'età di 6 anni non devono essere trattati con formoterolo per la mancanza di sufficiente esperienza in questo gruppo di pazienti.

FORMOTEROLO EG non deve essere utilizzato con un altro β2-agonista a lunga durata d'azione.

Ogni volta che viene richiesta una terapia con FORMOTEROLO EG si deve valutare che la terapia antinfiammatoria con corticosteroidi prescritta sia adeguata. Si deve consigliare ai pazienti di continuare la terapia antiinfiammatoria, dopo l'introduzione di FORMOTEROLO EG, anche in caso di miglioramento dei sintomi.
Se i sintomi persistono o il trattamento con β2-agonista deve essere aumentato, questo indica un peggioramento delle condizioni e giustifica una riconsiderazione della terapia di mantenimento. Una volta che i sintomi dell'asma sono sotto controllo si può considerare una graduale riduzione della dose di FORMOTEROLO EG. È importante eseguire controlli regolari dei pazienti dal momento in cui si inizia a ridurre il dosaggio del trattamento. Deve essere impiegata la più bassa dose efficace di FORMOTEROLO EG.

Esacerbazioni asmatiche
Gli studi clinici eseguiti con formoterolo suggeriscono un'incidenza maggiore di esacerbazioni asmatiche gravi nei pazienti che hanno ricevuto formoterolo rispetto al gruppo placebo, particolarmente nei bambini di età compresa tra 6 e 12 anni (vedere paragrafo 4.8). Questi studi non permettono una quantificazione precisa delle differenze delle esacerbazioni asmatiche gravi tra i gruppi di trattamento.

Documento reso disponibile da AIFA il 18/01/2022
Esula dalla competenza dell'AIFA ogni eventuale disputa concernente i diritti di proprietà industriale e la tutela brevettuale dei dati relativi all'AIC dei medicinali e, pertanto, l'Agenzia non può essere ritenuta responsabile in alcun modo di eventuali violazioni da parte del titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio (o titolare AIC).

Qualora la sintomatologia persistesse o si rendesse necessario un aumento della dose di FORMOTEROLO EG, vanno prese in considerazione la possibilità di un peggioramento della malattia di base e la necessità di rivedere la terapia.

Nel corso di un'esacerbazione asmatica, non si deve iniziare il trattamento con FORMOTEROLO EG o non si deve aumentarne la dose.

Sebbene FORMOTEROLO EG 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 FORMOTEROLO EG durante un'esacerbazione acuta di asma grave o se hanno un' asma in peggioramento significativo o in deterioramento acuto.
Nel caso di un attacco acuto, si deve utilizzare un β2-agonista a breve durata d'azione.
Eventi avversi seri correlati all'asma ed esacerbazioni possono manifestarsi durante il trattamento con formoterolo.

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 FORMOTEROLO EG.

L'uso frequente di medicinali (vale a dire la terapia di profilassi ad es. con corticosteroidi e β2-agonisti a lunga durata d'azione) nella prevenzione della broncocostrizione indotta da sforzo diverse volte ogni settimana nonostante un'adeguata terapia di mantenimento, può essere un segnale di un controllo dell'asma non ottimale e richiede una rivalutazione della terapia dell'asma e una valutazione dell'aderenza alla terapia.

Malattie concomitanti
Si raccomanda cautela nel trattare pazienti con:
- Cardiopatia ischemica
- Infarto miocardico
- Ipertensione grave
- Aritmie cardiache
- Grave insufficienza cardiaca
- Scompenso cardiaco grave
- Diabete mellito
- Cardiomiopatia ipertrofica ostruttiva
- Stenosi subaortica ipertrofica idiopatica
- Aneurisma
- Feocromocitoma
- Tireotossicosi
- Prolungamento dell'intervallo QT noto o sospetto (intervallo QTc > di 0,44 secondi) (vedere paragrafo 4.5)
- Ipertrofia prostatica
- Glaucoma
- Tachiaritmie
- Blocco atrioventricolare di terzo grado

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

A causa degli effetti iperglicemizzanti dei $ß_2$-agonisti, si raccomanda un ulteriore monitoraggio iniziale della glicemia in pazienti diabetici.

Ipopotassiemia
La terapia con $β_2$-agonisti, incluso FORMOTEROLO EG, può provocare una ipopotassiemia potenzialmente grave.
L'ipopotassiemia può aumentare la possibilità di insorgenza di aritmie cardiache. 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.

Broncospasmo paradosso
Come per 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).

Documento reso disponibile da AIFA il 18/01/2022
Esula dalla competenza dell'AIFA ogni eventuale disputa concernente i diritti di proprietà industriale e la tutela brevettuale dei dati relativi all'AIC dei medicinali e, pertanto, l'Agenzia non può essere ritenuta responsabile in alcun modo di eventuali violazioni da parte del titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio (o titolare AIC).
Agenzia Italiana del Farmaco

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

Modo di somministrazione incorretto
Sono stati riportati casi di pazienti che hanno erroneamente ingerito le capsule di FORMOTEROLO EG invece di inserire le capsule nell'inalatore. La maggioranza di queste ingestioni non è stata associata a effetti collaterali. Gli operatori sanitari devono spiegare al paziente l'uso corretto dell'inalatore (vedere paragrafo 4.2). Ad un paziente al quale è stato prescritto FORMOTEROLO EG e non mostra miglioramenti respiratori si dovrebbe chiedere come sta utilizzando FORMOTEROLO EG.

Informazioni importanti su alcuni eccipienti
FORMOTEROLO EG contiene lattosio.
I pazienti affetti da rari problemi ereditari di intolleranza al galattosio, deficit totale di lattasi o da malassorbimento di glucosio-galattosio, non devono assumere questo medicinale.

4.5. Interazioni con altri medicinali ed altre forme di interazione

Non sono stati condotti studi specifici di interazione con FORMOTEROLO EG.

La somministrazione contemporanea di altri farmaci ad azione adrenergica, come altri β_2 agonisti o l'efedrina, possono potenziare gli effetti indesiderati di FORMOTEROLO EG e potrebbe essere necessaria la titolazione della dose.
Il trattamento concomitante con derivati xantinici, steroidi o diuretici come i diuretici tiazidici o i diuretici dell'ansa può potenziare il possibile effetto ipokaliemico dei β_2-stimolanti (vedere paragrafo 4.4).
L'ipokaliemia può aumentare la predisposizione alle aritmie cardiache nei pazienti trattati con glicosidi digitalici.

FORMOTEROLO EG, come altri β2-agonisti, deve essere somministrato con cautela a pazienti in trattamento con farmaci antiaritmici (es. chinidina, diisopiramide, procainamide), fenotiazine, antistaminici (es. terfenadina, astemizolo, mizolastina), inibitori della monoamino ossidasi (IMAO), macrolidi (es. eritromicina) e antidepressivi triciclici o qualsiasi farmaco noto per prolungare l'intervallo QTc, poiché l'attività dei farmaci agonisti adrenergici sul sistema cardiovascolare può essere potenziata da tali sostanze. Farmaci noti per provocare un prolungamento dell'intervallo QTc aumentano il rischio di aritmie ventricolari (vedere paragrafo 4.4).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.
I beta-bloccanti adrenergici possono ridurre o inibire l'effetto di FORMOTEROLO EG. FORMOTEROLO EG non deve quindi essere somministrato in concomitanza con β-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 FORMOTEROLO EG.
Il rischio potenziale nell'uomo non è noto.
L'uso in gravidanza deve essere evitato per quanto possibile.
Come per altri farmaci β_2-stimolanti, il formoterolo può inibire il travaglio a causa dell'effetto rilassante sulla muscolatura liscia uterina.

Allattamento
Non ci sono dati adeguati riguardanti l'uso di formoterolo durante l'allattamento. Non è noto se il formoterolo passi nel latte materno. Le madri che assumono FORMOTEROLO EG non devono allattare.
Il Formoterolo è stato ritrovato nel latte materno di ratti che allattavano. Poiché molti medicinali sono escreti nel latte, le madri che assumono FORMOTEROLO EG polvere per inalazione capsule rigide, non devono allattare al seno.

Agenzia Italiana del Farmaco

Documento reso disponibile da AIFA il 18/01/2022
Esula dalla competenza dell'AIFA ogni eventuale disputa concernente i diritti di proprietà industriale e la tutela brevettuale dei dati relativi all'AIC dei medicinali e, pertanto, l'Agenzia non può essere ritenuta responsabile in alcun modo di eventuali violazioni da parte del titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio (o titolare AIC).

Fertilità
Non ci sono dati disponibili sull'effetto di formoterolo sulla fertilità nell'uomo. Negli studi effettuati su ratti maschi e femmine non si sono osservati effetti nocivi sulla fertilità (vedere paragrafo 5.3).

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

FORMOTEROLO EG non influisce sulla capacità di guidare veicoli e di usare macchinari.

4.8. Effetti indesiderati

Gravi esacerbazioni asmatiche

Studi clinici controllati con placebo effettuati con formoterolo, della durata di almeno 4 settimane, hanno evidenziato una maggiore incidenza di esacerbazioni asmatiche gravi in pazienti in trattamento con formoterolo (0,9% per dosi da 10 a 12 microgrammi due volte al giorno, 1,9% per dosi di 24 microgrammi due volte al giorno) rispetto a quelli nel braccio placebo (0,3%), particolarmente nei pazienti di età compresa tra i 5 e i 12 anni.

Esperienza clinica in pazienti asmatici adolescenti e adulti

In due studi clinici pivotal controllati della durata di 12 settimane condotti a sostegno della registrazione negli Stati Uniti che prevedevano un arruolamento combinato di 1.095 pazienti di 12 anni o più, si sono verificate gravi esacerbazioni asmatiche (peggioramento acuto dell'asma con conseguente ospedalizzazione) con frequenza maggiore nei pazienti in trattamento con formeterolo 24 microgrammi due volte al giorno (9/271, 3,3%) rispetto ai pazienti in trattamento con formeterolo 12 microgrammi due volte al giorno (1/275, 0,4%), a quelli nel braccio placebo (2/277, 0,7%) o in trattamento con albuterolo (2/272, 0,7%).

Un successivo studio clinico effettuato per indagare quanto osservato nello studio precedente, ha arruolato 2.085 pazienti per paragonare gli eventi avversi gravi correlati all'asma che si sono verificati nel gruppo di pazienti trattati con il dosaggio più alto ed in quelli trattati con il dosaggio più basso. I risultati di questo studio clinico della durata di 16 settimane non hanno dimostrato per formoterolo un'apparente relazione con la dose. La percentuale di pazienti che in questo studio ha avuto esacerbazioni asmatiche gravi è lievemente maggiore nel braccio formoterolo che nel braccio placebo per i tre gruppi di trattamento in doppio cieco: formoterolo 24 microgrammi due volte al giorno (2/527, 0,4%), formoterolo 12 microgrammi due volte al giorno (3/527, 0,6%), e placebo (1/514, 0,2%) e per il gruppo di trattamento in aperto: formoterolo 12 microgrammi due volte al giorno aggiungendo al massimo altre due dosi giornaliere (1/517, 0,2%).

Esperienza clinica in bambini asmatici di età compresa tra i 6 e i 12 anni

La sicurezza di formoterolo 12 microgrammi due volte al giorno rispetto sia a formoterolo 24 microgrammi due volte al giorno e sia al placebo è stata studiata in un ampio studio, multicentrico, randomizzato in doppio cieco della durata di 52 settimane in 518 bambini asmatici (età dai 6 ai 12 anni) in terapia giornaliera con broncodilatatori e antinfiammatori. Un numero maggiore di bambini trattati con formoterolo 24 microgrammi due volte al giorno (11/171, 6,4%) o con formoterolo 12 microgrammi due volte al giorno (8/171, 4,7%) hanno manifestato gravi esacerbazioni asmatiche rispetto ai bambini del braccio placebo (0/176, 0,0%).

Per le raccomandazioni sul trattamento di questi pazienti vedere i paragrafi 4.2 e 4.4.

Tabella delle reazioni avverse

Gli eventi avversi più comunemente riferiti della terapia con β_2 agonisti, quali tremori e palpitazioni, tendono ad essere lievi e a scomparire entro pochi giorni dall'inizio del trattamento.
Le reazioni avverse sono elencate secondo la classificazione MedDRA per sistemi e organi. All'interno di ciascun gruppo di frequenza, le reazioni avverse sono riportate in ordine di gravità decrescente. La frequenza è definita come: molto comune (≥1/10), comune (≥1/100 e <1/10), non comune (≥ 1/1.000 e <1/100), raro (≥ 1/10.000 e <1/1.000), molto raro (< 1/10.000), non nota (la frequenza non può essere definita sulla base dei dati disponibili).

Tabella 1

Disturbi del sistema immunitario

Documento reso disponibile da AIFA il 18/01/2022
Esula dalla competenza dell'AIFA ogni eventuale disputa concernente i diritti di proprietà industriale e la tutela brevettuale dei dati relativi all'AIC dei medicinali e, pertanto, l'Agenzia non può essere ritenuta responsabile in alcun modo di eventuali violazioni da parte del titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio (o titolare AIC).

Raro: Reazioni da ipersensibilità (comprendenti ipotensione, angioedema, broncospasmo, esantema, orticaria, prurito, eruzione cutanea)

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 cardiache
Comune: Palpitazioni
Non comune: Tachicardia
Raro: Aritmie cardiache (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 (ipertensione)

Patologie respiratorie, toraciche e mediastiniche
Comune: Esacerbazione dell'asma grave in bambini di età 6-12 anni, tosse*
Non comune: Broncospasmo, compreso broncospasmo paradosso, irritazione della gola

Patologie gastrointestinali
Non comune Secchezza delle fauci
Raro: Nausea

Patologie della cute e del tessuto sottocutaneo
Non nota: Eruzione cutanea*

Patologie del sistema muscoloscheletrico e del tessuto connettivo
Non comune: Crampi muscolari, mialgia

Esami diagnostici
Non nota: Aumento della pressione arteriosa (inclusa ipertensione)*

* Reazioni avverse riportate nei pazienti trattati con FORMOTEROLO EG dopo l'immissione in commercio del medicinale.

Occasionalmente è stato riportato: esacerbazione dell'asma, dispnea, tosse, stanchezza e in casi isolati si sono verificati irritazione congiuntivale e edema alle palpebre.

I trattamenti con β2-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

Documento reso disponibile da AIFA il 18/01/2022
Esula dalla competenza dell'AIFA ogni eventuale disputa concernente i diritti di proprietà industriale e la tutela brevettuale dei dati relativi all'AIC dei medicinali e, pertanto, l'Agenzia non può essere ritenuta responsabile in alcun modo di eventuali violazioni da parte del titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio (o titolare AIC).
Agenzia Italiana del Farmaco

Sintomi
I dati clinici relativi alla gestione del sovradosaggio sono limitati.
Un sovradosaggio potrebbe provocare effetti che sono quelli tipici dei β_2-agonisti: tremori, cefalea e palpitazioni. I sintomi rilevati in casi isolati sono: tachicardia, iperglicemia, ipopotassiemia, prolungamento dell'intervallo QTc, aritmia, nausea, vomito, ipertensione.

Trattamento
Trattamento sintomatico o di supporto aspecifico.
Ospedalizzazione nei casi più gravi.
L'uso di beta-bloccanti cardioselettivi può essere preso in considerazione, ma solo con estrema cautela dal momento che i β-bloccanti adrenergici possono provocare broncospasmo. Il potassio sierico deve essere controllato.

5. PROPRIETÀ FARMACOLOGICHE
5.1. Proprietà farmacodinamiche

Categoria farmacoterapeutica: agonisti selettivi dei recettori beta2-adrenergici – Codice ATC: R03AC13

Meccanismo d'azione e effetti farmacodinamici
Il formoterolo è un potente β_2-agonista selettivo. Esplica 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 indesiderati cardiovascolari insorgono solo occasionalmente.
Il formoterolo riduce marcatamente la liberazione di istamina e di leucotrieni da mast-cellule polmonari umane sensibilizzate passivamente.
Studi in vitro condotti sulla trachea del porcellino d'india hanno dimostrato che il formoterolo racemico ed i suoi (R,R)- e (S,S)-enantiomeri sono agonisti altamente selettivi per i recettori adrenergici β2. L'(S,S)-enantiomero è da 800 a 1.000 volte meno potente dell'(R,R)-enantiomero e non interferisce con l'attività dell'(R,R)enantiomero sul muscolo liscio della trachea.
Non esistono basi farmacologiche che dimostrino che sia meglio utilizzare uno dei due enantiomeri rispetto al racemo.
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.

Efficacia e sicurezza clinica

Asma
Studi clinici controllati hanno dimostrato la superiorità del formoterolo rispetto al placebo e al salbutamolo nel trattamento dell'asma in un periodo di trattamento da 1 giorno (dose singola) a 12 settimane. Inoltre, sono stati condotti 4 studi clinici di follow-up in aperto in cui sono state incluse le popolazioni pediatriche, adulte e anziane degli studi precedenti. Questi studi hanno dimostrato un profilo accettabile di sicurezza ed efficacia di formoterolo per un trattamento aggiuntivo di 12 mesi.

Profilassi del broncospasmo indotto da inalazione di allergeni, da aria fredda, o da sforzo

Sono stati effettuati 4 studi clinici con formoterolo in pazienti sottoposti a profilassi per broncospasmo indotto da esercizio, due studi in pazienti per la profilassi del broncospasmo indotto da allergeni e due studi in pazienti per la profilassi del broncospasmo indotto da aria fredda.

BPCO
Sono stati eseguiti due grandi studi controllati multinazionali, multicentrici, randomizzati, in doppio cieco, gruppi paralleli nella popolazione target di pazienti con BPCO. Entrambi gli studi erano controllati rispetto a placebo e includevano un braccio con comparatore attivo. L'obiettivo principale di entrambi gli studi era di valutare l'efficacia di formoterolo 12 microgrammi 24 microgrammi somministrato due volte al giorno mediante dispositivo Aerolizer rispetto a placebo. In entrambi gli studi è stata effettuata un'ulteriore analisi, basata su un cut-off di aumento del 15% in FEV_1 in pazienti classificati come reversibili o irreversibili al basale, 30 minuti dopo l'inalazione di salbutamolo 200 microgrammi. In entrambi gli studi circa il 50% dei pazienti ha evidenziato BPCO reversibile.

Documento reso disponibile da AIFA il 18/01/2022
Esula dalla competenza dell'AIFA ogni eventuale disputa concernente i diritti di proprietà industriale e la tutela brevettuale dei dati relativi all'AIC dei medicinali e, pertanto, l'Agenzia non può essere ritenuta responsabile in alcun modo di eventuali violazioni da parte del titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio (o titolare AIC).
Agenzia Italiana del Farmaco

5.2. Proprietà farmacocinetiche

Il formoterolo ha un intervallo di dosi terapeutiche comprese tra 12 e 24 microgrammi bid. Sono stati raccolti dati sulla farmacocinetica plasmatica di formoterolo in volontari sani dopo inalazione di dosi superiori all'intervallo di dosi raccomandate ed in pazienti affetti da BPCO dopo inalazioni di dosi terapeutiche. L'escrezione urinaria di formoterolo immodificato, utilizzata come misura indiretta dell'esposizione sistemica, mette in relazione i dati di disponibilità del farmaco col plasma. Le emivite di eliminazione calcolate per l'urina ed il plasma sono simili.

Assorbimento

Dopo inalazione di 120 microgrammi in dose singola di formoterolo fumarato in volontari sani, il formoterolo è stato
rapidamente assorbito nel plasma, raggiungendo una concentrazione massima di 266 pmol/l entro 5 minuti dall'inalazione. In pazienti affetti da BPCO trattati per 12 settimane con 12 o 24 microgrammi di formoterolo fumarato bid, le concentrazioni plasmatiche medie di formoterolo erano tra 11,5 e 25,7 pmol/l e 23,3 e 50,3 pmol/l, rispettivamente, 10 minuti, 2 ore e 6 ore dopo l'inalazione.
Studi che indagano l'escrezione urinaria cumulativa del formoterolo e/o dei suoi (R,R)- e (S,S)- enantiomeri hanno dimostrato che la quantità di formoterolo disponibile in circolo aumenta in proporzione alla dose inalata (da 12 a 96 microgrammi).
Dopo inalazione di 12 microgrammi o 24 microgrammi di formoterolo fumarato bid per 12 settimane, l'escrezione urinaria di formoterolo immodificato era aumentata in pazienti con asma di un valore compreso tra il 63 e 73% (ultima dose vs prima dose) ed in pazienti affetti da BPCO di un valore compreso tra il 19% e 38%. Ciò suggerisce che il formoterolo, in seguito a somministrazioni multiple, si accumula in quantità limitata nel plasma. In seguito a somministrazioni ripetute, non si è verificato un accumulo relativo di uno o dell'altro enantiomero.
Come riportato per altri farmaci somministrati per via inalatoria, è probabile che la maggior parte del formoterolo somministrato per via inalatoria venga deglutito ed assorbito dal tratto gastrointestinale.
Quando sono stati somministrati per via orale a due volontari sani 80 microgrammi di formoterolo fumarato H^3marcato, è stato assorbito almeno il 65% del farmaco.

Distribuzione
Il formoterolo si lega alle proteine plasmatiche in una percentuale del 61-64%,ed il legame all'albumina umana sierica è pari al 34% 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 glicuronazione diretta della molecola.
Un altro meccanismo di eliminazione è quello della O-demetilazione seguito da glicuronazione.
Vie metaboliche minori coinvolgono la coniugazione di formoterolo con i solfati e la deformilazione seguita da coniugazione con i solfati.
Isoenzimi multipli catalizzano la glicuronazione (UGT1A1, 1A3, 1A6, 1A7, 1A8, 1A9, 1A10, 2B7 e 2B15) e la Odemetilazione (CYP2D6, 2C19, 2C9 e 2A6) del formoterolo, ipotizzando un basso potenziale di interazione tra farmaci attraverso l'inibizione di un isoenzima specifico coinvolto nel metabolismo del formoterolo. Il formoterolo, a concentrazioni terapeuticamente rilevanti, non ha inibito gli isoenzimi del citocromo P450.

Eliminazione

Sono state ritrovate nelle urine di pazienti asmatici e affetti da BPCO trattati per 12 settimane con 12 o 24 microgrammi di formoterolo fumarato bid, quantità di formoterolo immodificato pari circa al 10% e al 7% rispettivamente della dose. In seguito a dosi singole (da 12 a 120 microgrammi) in volontari sani e in seguito a dosi singole e ripetute in pazienti asmatici, la quantità di (R,R)- e (S,S)-enantiomeri ritrovata nel recupero urinario di formoterolo immodificato era pari rispettivamente al 40% e al 60%. Il farmaco ed i suoi metaboliti vengono completamente eliminati dall'organismo con circa due terzi della dose somministrata per via orale escreta nelle urine ed un terzo nelle feci. La clearance renale del formoterolo è di 150 ml/min.
Nei volontari sani, l'emivita terminale di eliminazione del formoterolo nel plasma dopo inalazione di una dose singola di 120 microgrammi di formoterolo fumarato era pari a 10 ore e le emivite terminali di eliminazione degli (R,R)- e (S,S)-enantiomeri provenienti dall'escrezione urinaria erano pari rispettivamente a 13,9 e 12,3 ore.

Documento reso disponibile da AIFA il 18/01/2022
Esula dalla competenza dell'AIFA ogni eventuale disputa concernente i diritti di proprietà industriale e la tutela brevettuale dei dati relativi all'AIC dei medicinali e, pertanto, l'Agenzia non può essere ritenuta responsabile in alcun modo di eventuali violazioni da parte del titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio (o titolare AIC).

Particolari popolazioni di pazienti

Pazienti di sesso diverso: In seguito a correzione in base al peso corporeo, la farmacocinetica del formoterolo non differisce significativamente tra maschi e femmine.

Pazienti anziani: La farmacocinetica del formoterolo non è stata studiata nei pazienti anziani.

Bambini: In uno studio con bambini asmatici di età compresa tra i 6 ed i 12 anni a cui erano state somministrate per inalazione dosi di 12 o 24 microgrammi di formoterolo fumarato due volte al giorno per 12 settimane, l'escrezione urinaria di formoterolo immodificato era aumentata di un valore compreso tra il 18% ed il 24% rispetto alle quantità ottenute dopo la somministrazione della prima dose. L'accumulo nella popolazione pediatrica non aveva superato quello verificatosi negli adulti, in cui l'aumento era compreso tra il 63% ed il 73% (vedere sopra). Nella popolazione pediatrica studiata, era stata ritrovata nelle urine circa il 6% della dose, come formoterolo immodificato.

Pazienti con compromissione della funzionalità epatica/renale: La farmacocinetica del formoterolo non è stata studiata in pazienti con funzionalità epatica o renale compromessa.

5.3. Dati preclinici di sicurezza

Mutagenesi
I test di mutagenesi che sono stati effettuati hanno coperto un vasto raggio di obiettivi sperimentali.
Non sono stati osservati effetti genotossici né in vitro né in vivo.

Cancerogenesi
Dagli studi di cancerogenesi a due anni, eseguiti su topi e ratti, non risulta che il formoterolo possa essere messo in relazione ad un potenziale rischio cancerogenetico nell'uomo.
Negli studi condotti nei topi maschi trattati ad alte dosi si è riscontrata un'incidenza solo lievemente maggiore di cellule tumorali benigne dal tessuto subcapsulare del surrene, che riflettono alterazioni nel processo di invecchiamento fisiologico. Tuttavia questo riscontro non si è avuto in un secondo studio nutrizionale condotto sul topo, in cui modifiche patologiche, in seguito a somministrazione di alte dosi, consistevano in un'aumentata incidenza sia dei tumori benigni della muscolatura liscia del tratto genitale femminile, sia di tumori epatici in entrambi i sessi. I tumori della muscolatura liscia costituiscono un noto effetto dei beta agonisti somministrati nei roditori ad alte dosi.

Due studi condotti nel ratto a diversi livelli di dose, hanno mostrato un aumento di leiomiomi meso-ovariali. Questi tumori benigni vengono tipicamente associati a trattamenti a lungo termine con alte dosi di farmaci β_2-agonisti. È stata anche osservata un'aumentata incidenza di cisti ovariche e di cellule tumorali benigne della granulosa e della teca; i farmaci β_2-agonisti infatti sono noti per avere effetti sull'ovaio dei ratti e molto probabilmente di tutti i roditori.
Alcuni tipi di tumori riscontrati nei primi studi, condotti con alte dosi di farmaco, per i quali l'incidenza era simile a quella osservata nei controlli storici, non sono più stati osservati negli studi condotti con basse dosi.
In nessun caso l'aumento dell'incidenza dei tumori era statisticamente significativo utilizzando la dose più bassa del secondo studio condotto nei ratti; quest'ultima era comunque sufficiente da permettere un'esposizione sistemica ad una dose 10 volte più alta della dose massima raccomandata nell'uomo.
In base a quanto sovraesposto ed in considerazione dell'assenza di potere mutageno, si conclude che l'uso del formoterolo a dosi terapeutiche non presenta rischio carcinogenico nell'uomo.

Tossicità riproduttiva e teratogenesi
Gli effetti di formoterolo sulla fertilità e sulle prestazioni riproduttive generali sono stati valutati in ratti sessualmente maturi sia maschi sia femmine. Somministrando oralmente ai ratti dosi fino a 60 mg/kg/giorno (approssimativamente 12,000 volte la dose giornaliera per inalazione raccomandata negli umani su una base di mg/m²) non è stata osservata nessuna compromissione della fertilità o effetti sullo sviluppo embrionale precoce. Test su animali non hanno dimostrato effetti teratogeni. Dopo somministrazione orale, il formoterolo è escreto nel latte di ratti durante l'allattamento.

6. INFORMAZIONI FARMACEUTICHE

6.1. Elenco degli eccipienti

Lattosio anidro; lattosio monoidrato.

6.2. Incompatibilità

Documento reso disponibile da AIFA il 18/01/2022
Esula dalla competenza dell'AIFA ogni eventuale disputa concernente i diritti di proprietà industriale e la tutela brevettuale dei dati relativi all'AIC dei medicinali e, pertanto, l'Agenzia non può essere ritenuta responsabile in alcun modo di eventuali violazioni da parte del titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio (o titolare AIC).

Non pertinente.

6.3. Periodo di validità

3 anni

6.4. Precauzioni particolari per la conservazione

Conservare a temperatura non superiore ai 25°C

6.5. Natura e contenuto del contenitore

1 astuccio contenente: 1 flacone da 60 capsule + erogatore
1 astuccio contenente: 1 flacone da 100 capsule + erogatore

6.6. Precauzioni particolari per lo smaltimento e la manipolazione

Nessuna istruzione particolare

7. TITOLARE DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

EG S.p.A. Via Pavia, 6 20136-Milano

8. NUMERO DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

"FORMOTEROLO EG 12 microgrammi polvere per inalazione, capsule rigide"

60 capsule + erogatore:	AIC n. 036215010
100 capsule + erogatore:	AIC n. 036215022

9. DATA DELLA PRIMA AUTORIZZAZIONE/RINNOVO DELL'AUTORIZZAZIONE

19 Gennaio 2006 / 25 Settembre 2013

10. DATA DI REVISIONE DEL TESTO

Agenzia Italiana del Farmaco

Documento reso disponibile da AIFA il 18/01/2022
Esula dalla competenza dell'AIFA ogni eventuale disputa concernente i diritti di proprietà industriale e la tutela brevettuale dei dati relativi all'AIC dei medicinali e, pertanto, l'Agenzia non può essere ritenuta responsabile in alcun modo di eventuali violazioni da parte del titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio (o titolare AIC).