

RIASSUNTO DELLE CARATTERISTICHE DEL PRODOTTO

1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE

KUROVENT polvere per inalazione, capsule rigide

2. COMPOSIZIONE QUALITATIVA E QUANTITATIVA

Una capsula contiene 12,5 microgrammi di formoterolo fumarato diidrato equivalenti a 12,0 microgrammi di formoterolo fumarato.

Per gli 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.

4.2 Posologia e modo di somministrazione

Le capsule sono solo per uso inalatorio.

L'effetto broncodilatatore del formoterolo è ancora significativo 12 ore dopo l'inalazione. Nella maggior parte dei casi, quindi, somministrato due volte al dì fornirà un controllo adeguato nella prevenzione delle broncocostrizioni in soggetti con patologie croniche, sia di giorno che di notte.

Adulti:

Trattamento sintomatico dell'asma bronchiale e delle affezioni polmonari ostruttive croniche con componente reversibile:

se è necessario controllare eventuali sintomi, possono essere inalate una o due capsule aggiuntive al giorno. È necessario informare il paziente che qualora necessiti di questo dosaggio supplementare più di due volte la settimana deve consultare il medico per modificare la terapia in quanto è possibile che si sia deteriorato il quadro clinico.

Profilassi del broncospasmo indotto dall'esercizio fisico o da una inevitabile esposizione ad allergene noto:

somministrare 15 minuti prima dell'inizio dell'esercizio fisico o dell'esposizione all'allergene il contenuto di una capsula per inalazione.

I pazienti adulti con asma grave possono assumere due capsule (24 microgrammi) per via inalatoria.

Bambini da sei anni in su:

Trattamento sintomatico dell'asma bronchiale e delle affezioni polmonari ostruttive croniche con componente reversibile:

la dose abituale di mantenimento è una capsula per inalazione due volte al dì.

Profilassi del broncospasmo indotto dall'esercizio fisico o da una inevitabile esposizione ad allergene noto:

il contenuto di una capsula per inalazione da somministrarsi 15 minuti prima dell'attività fisica o dell'esposizione all'allergene.

Non deve essere somministrato in bambini sotto i sei anni di età.

Il paziente deve essere istruito dal medico o dal farmacista sull'uso dell'inalatore.

Il paziente deve essere informato che la capsula di gelatina può frammentarsi e che, durante l'inalazione, piccoli pezzi di gelatina possono andare in bocca o in gola. Tale eventualità viene ridotta se si perfora la capsula una sola volta. Le capsule devono essere conservate nel loro blister fino al momento dell'uso.

4.3 Controindicazioni

Ipersensibilità a formoterolo, ai β_2 agonisti in generale o al lattosio (che contiene piccole quantità di proteine del latte) o ad ogni altro eccipiente indicato nel paragrafo 6.1

- Aritmie cardiache (specialmente blocco atrio-ventricolare di terzo grado)
- Stenosi aortica subvalvolare idiopatica
- Cardiomiopatia ipertrofica ostruttiva
- Tireotossicosi
- Ipokaliemia
- Accertato o sospetto prolungamento dell'intervallo QT. Formoterolo non deve essere usato da pazienti con QTc > 0,44 s, (vedi paragrafo 4.5 "Interazioni con altri medicinali e altre forme di interazioni").

4.4 Avvertenze speciali e opportune precauzioni d'impiego

Kurovent 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 Kurovent, 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 Kurovent 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 Kurovent 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 Kurovent.

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 Kurovent.

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

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

Deve essere impiegata la più bassa dose efficace di Kurovent.

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 bronco costrizione 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 feocromocitoma, ipertensione grave, aneurisma o altri gravi disordini cardiovascolari quali ischemia cardiaca o grave insufficienza cardiaca.

Il formoterolo può indurre un prolungamento dell'intervallo QTc. Si raccomanda cautela in pazienti trattati con farmaci che infuiscono sull'intervallo QTc (vedere paragrafo 4.5).

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

La terapia con β_2 agonisti può provocare una ipopotassemia potenzialmente grave. Si raccomanda particolare attenzione, nei casi di asma grave acuto, poiché i rischi correlati possono essere aumentati dall'ipossia.

Gli effetti dell'ipopotassemia possono essere potenziati dal trattamento concomitante con derivati xantini, 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 brancospasmo paradossale. Se si verifica, il trattamento deve essere interrotto immediatamente e deve essere iniziata una terapia alternativa (vedere paragrafo 4.8).

Kurovent contiene lattosio monoidrato (meno di 500 microgrammi per dose erogata). 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.

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

La terapia con formoterolo per inalazione deve essere evitata in caso di parti prematuri o minacce di aborto.

Come altri β_2 agonisti, il formoterolo può ridurre il dolore da parto in quanto induce un rilassamento della muscolatura liscia uterina.

4.5 Interazioni con altri medicinali e altre forme di interazioni

Non sono stati condotti studi specifici di interazione con Kurovent.

Il trattamento concomitante con altri simpaticomimetici, quali altri β_2 agonisti o efedrina, può potenziare gli effetti indesiderati di Kurovent e può chiedere una titolazione del dosaggio.

Il trattamento concomitante con derivati xantini, steroidi o diuretici quali tiazidici e diuretici dell'ansa può potenziare un raro evento avverso ipopotassiémico dei β_2 agonisti.

L'ipopotassiémia può aumentare la disposizione all'aritmia nei pazienti 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 antiritmici (per es. chinidina, disopiramide, procainamide), eritromicina, fenotiazine e antidepressivi triciclici.

La combinazione di corticosteroidi e formoterolo può causare un aumento dell'effetto iperglicemizzante.

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

Gli effetti brancodilatatori del formoterolo possono essere potenziati da farmaci anticolinergici, corticosteroidi e derivati delle xantine.

I β -bloccanti adrenergici possono ridurre o inibire l'effetto di Kurovent.

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

Inibitori delle monoaminossidasi:

il formoterolo può interagire con gli inibitori delle monoaminossidasi e non deve essere prescritto in pazienti in corso di trattamento con questi farmaci o fino a 14 giorni dopo la loro interruzione.

4.6 Gravidanza ed 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 Kurovent.

Il trattamento con Kurovent può essere preso in considerazione in tutti gli stadi di 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.

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 Kurovent 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

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

In caso di effetti avversi, quali tremore ed irritabilità, la capacità di guidare veicoli e l'uso di macchinari può risultare compromessa.

4.8 Effetti indesiderati

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 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 ($\geq 1/1000$ e $< 1/100$), raro ($\geq 1/10000$ e $< 1/1000$) e molto raro ($< 1/10000$).

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, irritazione orofaringea
Disturbi del sistema immunitario	Raro	Reazioni da ipersensibilità per es. broncospasmo, esantema, orticaria,, prurito, grave ipotensione, angioedema
	Molto raro	Edema periferico
Disturbi del metabolismo e della nutrizione	Raro	Ipopotassiemia
	Molto raro	Iperglicemia, iperpotassiemia
Patologie del sistema scheletrico e del tessuto connettivo	Non comune	Crampi muscolari, mialgia
Patologie del sistema nervoso	Comune	Cefalea, tremori
	Non comune	Ansietà, nervosismo, insonnia, capogiri
	Raro	Disturbi del gusto
Disturbi psichiatrici	Non comune	Agitazione, irrequietezza, disturbi del sonno
Patologie vascolari	Molto raro	Variazione della pressione arteriosa
Disordini respiratori, toracici e del mediastino	Non comune	Broncospasmo aggravato

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

I trattamenti con β_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.

4.9 Sovradosaggio

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, tachicardia, iperglicemia,

ipopotassiemia, prolungamento dell'intervallo QTc, aritmie ventricolari, sonnolenza, acidosi metabolica, nausea e vomito. I β -2 agonisti possono provocare cardiopatia ischemica dovuta alla forte riduzione della pressione diastolica o all'improvvisa comparsa di aritmie cardiache.

Trattamento:

Di supporto e sintomatico.

Pazienti con sintomatologia grave devono essere ospedalizzati.

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. PROPRIETA' FARMACOLOGICHE

5.1 Proprietà farmacodinamiche

CATEGORIA FARMACOTERAPEUTICA: *Farmaci per le sindromi ostruttive, adrenergici per aerosol, agonisti selettivi dei recettori beta₂ adrenergici*. Codice ATC: R03AC13.

Il formoterolo è un potente agonista dei recettori beta₂. Il formoterolo esercita un'azione broncodilatatrice in pazienti con ostruzioni reversibili delle vie aeree. Tale effetto è di rapida insorgenza (entro 1-3 minuti) ed è ancora significativo dopo 12 ore dall'inalazione. A dosi terapeutiche, gli effetti cardiovascolari sono trascurabili e compaiono solo occasionalmente.

Il formoterolo inibisce il rilascio di istamina e di leucotrieni dal polmone umano sensibilizzato passivamente. In studi con gli animali sono state osservate alcune proprietà anti-infiammatorie come l'inibizione dell'edema e l'accumulo di cellule infiammatorie.

Nell'uomo è stato dimostrato che il formoterolo è efficace nella prevenzione del broncospasmo indotto da allergeni inalati, attività fisica, aria fredda, istamina e metacolina.

In pazienti con malattie polmonari croniche ostruttive con componente reversibile, il formoterolo inalato tramite l'apparecchio Aerolizer a dosi da 12 a 24 microgrammi due volte al giorno ha dimostrato un effetto broncodilatatore ad azione rapida che permane per almeno 12 ore. Inoltre, il trattamento induce un miglioramento soggettivo nella qualità della vita valutato mediante il "Saint George's Respiratory Questionnaire".

5.2 Proprietà farmacocinetiche

Assorbimento:

circa il 90% della dose di formoterolo inalata viene deglutita e assorbita dal tratto gastrointestinale. Questo significa che le caratteristiche farmacocinetiche di una formulazione per via orale si applicano anche a quella per via inalatoria.

Dosi orali fino a 300 microgrammi di formoterolo fumarato diidrato vengono prontamente assorbite dal tratto gastrointestinale. La concentrazione plasmatica massima del formoterolo fumarato inalterato viene raggiunta dopo 0,5 – 1 ora dall'ingestione. Dopo somministrazione di una dose orale di 80 microgrammi di formoterolo fumarato diidrato, più del 65% viene assorbita.

Le farmacocinetiche del formoterolo sono lineari nell'intervallo delle dosi studiate (20 – 300 microgrammi). Somministrazioni ripetute di 40 – 160 microgrammi/die non hanno causato un significativo accumulo della sostanza.

Dopo inalazione di dosi terapeutiche, il formoterolo non può essere determinato nel plasma mediante le normali metodiche analitiche. L'analisi della velocità di escrezione urinaria suggerisce che il formoterolo inalato è assorbito rapidamente. Il massimo della velocità di escrezione viene raggiunto dopo 1-2 ore dall'inalazione di dosi comprese tra 12 e 96 microgrammi. La somministrazione di dosi superiori a quella

terapeutica (120 microgrammi in dose unica), il picco di concentrazione plasmatica (266 picomoli/L) veniva osservato 5 minuti dopo l'inalazione. In pazienti con malattie polmonari croniche ostruttive con componente reversibile trattati per 12 settimane con 12 o 24 microgrammi di formoterolo fumarato due volte al giorno, valutate 10 minuti, 2 ore e 6 ore dopo l'inalazione variavano rispettivamente le concentrazioni di formoterolo da 11,5 a 25,7 picomoli/L e da 23,3 a 50,3 picomoli /L.

L'escrezione urinaria cumulativa di formoterolo, dopo somministrazione per inalazione della polvere (12 – 24 microgrammi) e di due differenti formulazioni per aerosol (12 – 96 microgrammi), mostra un incremento dose-proporzionale nel volume di formoterolo disponibile nel circolo.

Distribuzione:

il 61 – 64 % del formoterolo si lega alle proteine plasmatiche (34% principalmente all'albumina). Con le concentrazioni determinate dalla somministrazione di dosi terapeutiche non si verifica la saturazione dei siti di legame.

Biotrasformazione:

il formoterolo viene eliminato principalmente come glucuronato. Una quota considerevole viene metabolizzata mediante O-demetilazione seguita dalla glucuronazione.

Eliminazione:

l'eliminazione del formoterolo sembra essere multifasica; l'emivita apparente dipende dall'intervallo di tempo considerato. Sulla base delle concentrazioni plasmatiche o ematiche, fino a 6, 8 o 12 ore dopo la somministrazione per inalazione l'emivita di eliminazione è di 2-3 ore. Sulla base della velocità di eliminazione urinaria determinata tra 3 e 16 ore dopo l'inalazione, l'emivita viene calcolata a 5 ore.

Il formoterolo e i suoi metaboliti vengono completamente eliminati dall'organismo e precisamente 2/3 (della dose ingerita) nelle urine e 1/3 nelle feci. Dopo inalazione, il 6 –9 % della dose viene escreta inalterata nelle urine. La clearance renale del formoterolo è di 150 µl/min.

5.3 Dati preclinici di sicurezza

Mutagenesi:

gli studi di mutagenesi sono stati condotti con un ampio raggio di obiettivi sperimentali. Non sono stati osservati effetti genotossici né in vitro né in vivo.

Carcinogenesi:

dagli studi di carcinogenesi a due anni, eseguiti su topi e ratti, non risulta alcun potenziale carcinogenetico.

Topi maschi trattati con alte dosi di formoterolo fumarato presentano una maggior probabilità di sviluppare cellule tumorali benigne nel tessuto subcapsulare del surrene. Questo è probabilmente dovuto a variazioni del processo fisiologico di invecchiamento.

Due studi condotti sul ratto a vari dosaggi, hanno mostrato un aumento di leiomiomi mesoovariali. Questi tumori benigni vengono tipicamente associati a trattamenti a lungo termine con alte dosi di farmaci beta₂ agonisti. E' stata anche osservata un'umentata incidenza di cisti ovariche e di cellule tumorali benigne della granulosa e della teca; i farmaci beta₂ agonisti infatti sono noti per determinare effetti sull'ovaio dei ratti e molto probabilmente di tutti i roditori. Alcuni altri tipi di tumore sono stati osservati associati agli alti dosaggi, ma la loro frequenza è simile a quella osservata storicamente nella popolazione controllo e non sono stati osservati negli esperimenti con basso dosaggio di formoterolo.

In nessun tipo di tumore la dose più bassa di formoterolo aveva determinato un incremento statisticamente significativo dei tumori. Questa dose più bassa comunque produceva un effetto sistemico 10 volte superiore a quello determinato dalla dose massima raccomandata.

Sulla base di questi dati, ed in assenza di potere mutageno, si conclude che il formoterolo non presenta alcun rischio carcinogenico alle dosi terapeutiche.

Teratogenesi:

gli esperimenti condotti sugli animali non hanno evidenziato alcun effetto teratogenico. Dopo somministrazione orale il formoterolo viene secreto con il latte materno nel ratto.

INFORMAZIONI FARMACEUTICHE

6.1 Elenco degli eccipienti

Lattosio monoidrato. Le capsule sono composte di gelatina.

6.2 Incompatibilità.

Non pertinente

6.3 Periodo di validità.

24 mesi

6.4 Speciali precauzioni per la conservazione

Non conservare a temperatura superiore ai 25° C.

Conservare nella confezione originale.

6.5 Natura e contenuto del contenitore

Blister di PVC/PVDC.

Confezioni:

1 inalatore + 10, 20, 30, 50, 56, 60, 100, 120, 180, 200 capsule

2 inalatori + 100 capsule

4 inalatori + 200 capsule

50 inalatori + 500 capsule

50 o 60 capsule senza inalatori

E' possibile che non tutte le confezioni siano commercializzate

6.6 Istruzioni per l'impiego e la manipolazione

Il paziente deve essere istruito nell'uso dell'inalatore dal medico o dal farmacista

7. TITOLARE DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

Italchimici SpA, Via Pontina 5, Km 29, 00040 Pomezia (Roma)

8. NUMERO DI AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

KUROVENT 12 mcg polvere per inalazione, capsule rigide:

10 capsule con inalatore AIC n° 036939015	180 capsule con inalatore AIC n°036939092
20 capsule con inalatore AIC n°036939027	200 capsule con inalatore AIC n°036939104
30 capsule con inalatore AIC n°036939039	100 capsule con 2 inalatori AIC n°036939128
50 capsule con inalatore AIC n°036939041	200 capsule con 4 inalatori AIC n°036939116
56 capsule con inalatore AIC n°036939054	500 capsule con 50 inalatori AIC n°036939130
60 capsule con inalatore AIC n°036939066	50 capsule senza inalatore AIC n°036939142
100 capsule con inalatore AIC n°036939078	60 capsule senza inalatore AIC n°036939155
120 capsule con inalatore AIC n°036939080	

9. DATA DI PRIMA AUTORIZZAZIONE/RINNOVO DELL'AUTORIZZAZIONE

Data di prima autorizzazione: 30/06/2006

Data di rinnovo: 17/02/2009

10. DATA DI REVISIONE DEL TESTO

Novembre 2012