

RIASSUNTO DELLE CARATTERISTICHE DEL PRODOTTO

1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE

TILADE 2 mg/erogazione sospensione pressurizzata per inalazione

2. COMPOSIZIONE QUALITATIVA E QUANTITATIVA

Ogni spruzzo contiene:

Principio attivo: sodio nedocromile 2 mg.

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

3. FORMA FARMACEUTICA

Sospensione pressurizzata per inalazione.

4. INFORMAZIONI CLINICHE

4.1 Indicazioni terapeutiche

Prevenzione delle recidive degli accessi di asma bronchiale, sia intrinseca che estrinseca, includendo anche la bronchite asmatica, asma ad insorgenza ritardata, asma indotta da esercizio fisico e broncospasmo provocato da vari fattori esterni quali aria fredda, allergeni inalati, inquinamento atmosferico ed altri fattori irritanti. Tilade è indicato per la profilassi ma non per il trattamento sintomatico.

Nel trattamento dell'asma, Tilade migliora la funzionalità polmonare, riduce la frequenza e la gravità degli attacchi, il broncospasmo, la tosse e l'iperreattività bronchiale.

Tilade può essere somministrato in aggiunta a qualsiasi terapia già in corso con cui il paziente sia già in trattamento ed, in alcuni casi, può portare beneficio ulteriore. Una volta che l'effetto benefico di Tilade è stato verificato, è possibile ridurre gradualmente, fino ad eliminare la terapia concomitante.

4.2 Posologia e modo di somministrazione

ADULTI, INCLUSI GLI ANZIANI ED I BAMBINI CON ETÀ SUPERIORE A 2 ANNI: il dosaggio consigliato è di 2 spruzzi da 2 a 4 volte al giorno; il dosaggio può essere modificato entro tali limiti a seconda delle necessità del paziente.

Il dosaggio di mantenimento usuale è di 2 spruzzi due volte al giorno, ma nei casi più gravi o per ottenere un iniziale controllo dei sintomi, possono essere necessari 2 spruzzi 4 volte al giorno.

Non si deve superare una somministrazione totale pari a 8 spruzzi al giorno.

4.3 Controindicazioni

Tilade sospensione pressurizzata per inalazione è controindicato in pazienti con ipersensibilità nota ad uno qualsiasi dei costituenti della formulazione.

4.4 Avvertenze speciali e precauzioni di impiego

Tilade non è un farmaco sintomatico e come tale non deve essere usato per risolvere un attacco asmatico acuto. Solo il suo uso continuato induce la remissione dei sintomi.

Tilade può essere usato in concomitanza con i comuni farmaci antiasmatici.

4.5 Interazioni con altri medicinali ed altre forme d'interazione

Il sodio nedocromile è stato utilizzato, nell'uomo, in associazione con numerosi altri farmaci, compresi gli agonisti beta-adrenergici, per via orale od inalatoria, corticosteroidi per via orale od inalatoria, teofillina ed altri derivati delle metilxantine ed ipratropium bromuro. Non sono state osservate interazioni dannose sia nell'uomo che nell'animale.

4.6 Fertilità, gravidanza ed allattamento

In gravidanza i farmaci devono essere prescritti solo se il beneficio atteso per la madre è considerato maggiore del rischio per il feto.

Studi nell'animale, in gravidanza e durante l'allattamento, non hanno rivelato effetti dannosi con sodio nedocromile. Tuttavia, come per tutti i farmaci si consiglia di porre cautela durante la gravidanza (particolarmente nel primo trimestre) e durante l'allattamento.

Sulla base di studi nell'animale e delle caratteristiche chimico-fisiche del nedocromile, si ritiene che solo quantità minime passino nel latte materno umano. Non vi sono dati che suggeriscano che l'uso del sodio nedocromile da parte di donne che allattano possa avere effetti negativi sul bambino.

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

Tilade non influisce sulla capacità di guidare veicoli o di usare macchinari.

4.8 Effetti indesiderati

La seguente scala di frequenza è stata utilizzata, quando applicabile:

Molto comune ($\geq 1/10$), comune ($\geq 1/100$, $< 1/10$), non comune ($\geq 1/1000$, $< 1/100$), raro ($\geq 1/10000$, $< 1/1000$), molto raro ($< 1/10000$), non nota (la frequenza non può essere definita sulla base dei dati disponibili).

In studi clinici condotti su pazienti in trattamento con sodio nedocromile inalatore pre-dosato i seguenti effetti indesiderati sono stati riportati alle corrispettive frequenze:

Patologie gastrointestinali

Molto comune: dolore addominale, vomito, nausea

Comune: dispepsia

Patologie respiratorie, toraciche e mediastiniche

Molto comune: tosse, broncospasmo

Patologie del sistema nervoso

Molto comune: cefalea

Comune: disgeusia

4.9 Sovradosaggio

Studi su animali non hanno mostrato evidenza di effetti tossici significativi con il sodio nedocromile anche a dosi elevate, né gli studi a lungo termine con il sodio nedocromile nell'uomo hanno evidenziato alcun pericolo per la sicurezza con il farmaco.

Il sovradosaggio è quindi improbabile che causi problemi. Comunque in caso di un sospetto sovradosaggio, il trattamento deve essere di sostegno e diretto al controllo dei sintomi rilevanti.

5. PROPRIETÀ FARMACOLOGICHE

5.1 Proprietà farmacodinamiche

Categoria farmacoterapeutica: broncopolmonari antiasmatici, codice ATC: R03BC03

Il sodio nedocromile è un nuovo derivato della piranochinolina, che inibisce l'attività di una vasta gamma di cellule infiammatorie coinvolte nella patogenesi dell'asma. Quindi, il sodio nedocromile inibisce il rilascio dei mediatori della infiammazione e la risposta chemiotattica degli eosinofili e dei neutrofili. Le citochine costituiscono una serie di molecole proteiche con una vasta gamma di potenti effetti infiammatori sulle vie respiratorie; il sodio nedocromile inibisce marcatamente il loro rilascio da cellule umane quali i macrofagi alveolari, le cellule epiteliali bronchiali e i mastociti. Il sodio nedocromile previene il rilascio dai mastociti di mediatori preformati, come l'istamina e gli eicosanoidi di rapida sintesi. L'attivazione dei nervi sensoriali nel muscolo bronchiale isolato ha come conseguenza la broncocostrizione e questa risposta è inibita dal sodio nedocromile.

In modelli animali, il sodio nedocromile inibisce la formazione di edema delle vie aeree da broncospasmo indotto da antigeni, nonché la reazione ritardata, l'iperreattività bronchiale e la tosse indotta da acido citrico. Inoltre, inibisce l'iperreattività bronchiale indotta da agenti non specifici, come il fumo di sigaretta ed il solfuro diossido. La reazione asmatica ritardata e l'iperreattività bronchiale possono essere soppresse se il composto è somministrato dopo la reazione immediata.

Nei pazienti asmatici, il sodio nedocromile inibisce le reazioni immediate e ritardate indotte da antigeni oltre a ridurre l'iperreattività bronchiale. Il sodio nedocromile previene il broncospasmo indotto da fattori non specifici, come l'esercizio fisico, nebbia, aria fredda, adenosina e solfuro diossido. Il trattamento con nedocromile riduce significativamente il rilascio di istamina nel lume bronchiale in seguito ad esposizione antigenica o somministrazione di soluzione salina iperosmolare. Gli effetti antiinfiammatori del farmaco in pazienti asmatici sono dimostrati dalla capacità di inibire l'afflusso degli eosinofili indotto da antigeni nelle secrezioni bronchiali e di ridurre il numero di eosinofili attivati nella sottomucosa bronchiale dopo 16 settimane di trattamento.

5.2 Proprietà farmacocinetiche

Il sodio nedocromile somministrato per via inalatoria viene assorbito rapidamente a livello bronchiale mentre l'assorbimento a livello intestinale è molto modesto (2% circa).

Quindi, il sodio nedocromile ritrovato nel plasma dopo l'inalazione rappresenta principalmente il farmaco assorbito dalle vie aeree. Dopo inalazione, la concentrazione plasmatica di sodio nedocromile raggiunge il picco entro 1 ora dopo la somministrazione e successivamente diminuisce con un'emivita di 1-2 ore.

Il sodio nedocromile è moderatamente e reversibilmente legato alle proteine plasmatiche (legame proteico superiore a 89%), e non è metabolizzato né nell'uomo, né nell'animale.

Nell'uomo, il sodio nedocromile è escreto immutato nelle urine (approssimativamente 70%) e nelle feci (approssimativamente 30%) attraverso la bile. Il farmaco non si accumula nell'organismo. I profili plasmatici del sodio nedocromile sono simili dopo somministrazione di TILADE con CFC o Tilade, ed inoltre sono simili sia nei soggetti asmatici che nei volontari sani.

5.3 Dati preclinici di sicurezza

Il sodio nedocromile ha un bassissimo indice di tossicità.

La DL₅₀ sia per somministrazione orale che sottocutanea nel ratto è superiore ai 4000 mg/kg.

La somministrazione cronica in varie specie animali e per varie vie di somministrazione ha rivelato pochi o nessun segno di tossicità.

Il sodio nedocromile inoltre non ha effetti sulla fertilità o sulla riproduzione ed è privo di effetti teratogeni. Studi di carcinogenesi sia nel ratto che nel topo hanno dimostrato che il composto è privo di effetti carcinogenici.

Non sono stati condotti studi preclinici per valutare l'effetto della formulazione contenente HFA-227 sulla funzione riproduttiva, né per valutare il potenziale cancerogeno e mutageno.

6. INFORMAZIONI FARMACEUTICHE

6.1 Elenco degli eccipienti

Polivinilpirrolidone (povidone) K 30, polietilen glicole (PEG) 600, levomentolo, 1, 1, 1, 2, 3, 3, 3,

eptafluoropropano (HFA 227)

6.2 Incompatibilità

Nessuna conosciuta.

6.3 Periodo di validità

2 anni.

6.4 Precauzioni particolari per la conservazione

Non conservare al di sopra di 30°C. Non mettere in frigorifero.
Proteggere dalla luce diretta del sole e dal calore. Non forare o bruciare la bomboletta anche se vuota

6.5 Natura e contenuto del contenitore

Contenitore sotto pressione di alluminio da 19 ml completo di valvola dosatrice da 100 µg, erogante 112 spruzzi, contenente ciascuno 2 mg di sodio nedocromile dopo i primi 4 spruzzi.

6.6 Precauzioni particolari per lo smaltimento e la manipolazione

1. Agitare bene la bomboletta e togliere il tappo blu.
2. Aprire il distanziatore a 90 gradi fino a sentire un click.
3. Emettere lentamente l'aria contenuta nei polmoni. Portare il flacone alla bocca serrando le labbra attorno al boccaglio sostenendo la bomboletta tra le dita.
4. Iniziare ad inspirare lentamente ma profondamente attraverso il boccaglio indi schiacciare tra le dita la bomboletta con gesto fermo continuando ad inspirare.
5. Allontanare il flacone dalla bocca cercando di trattenere il respiro per alcuni secondi prima di emettere l'aria dai polmoni.
6. Ripetere nuovamente quanto descritto nei punti 3 e 4 una seconda volta e richiudere il distanziatore.
7. È molto importante mantenere pulito il boccaglio di plastica per impedire l'accumulo di polvere in eccesso che poi può essere difficile da togliere e può provocare l'ostruzione del boccaglio. Pulire e asciugare regolarmente il boccaglio di plastica almeno OGNI TRE GIORNI dall'inizio del suo impiego.
Dopo aver lavato il boccaglio di plastica, lasciarlo asciugare per una notte.

È consigliabile quando si usi il flacone la prima volta – o dopo un prolungato disuso (più di tre giorni di non utilizzo del prodotto) – verificare la corretta funzione della valvola spruzzando due volte in aria.

I bambini dovranno essere aiutati dai genitori – almeno inizialmente – per riuscire a coordinare l'erogazione dello spray e l'atto inspiratorio.

7. TITOLARE DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

sanofi-aventis S.p.A. – Viale L. Bodio, 37/B - Milano

8. NUMERO DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

A.I.C. n. 026632048

9. DATA DELLA PRIMA AUTORIZZAZIONE/ RINNOVO DELL'AUTORIZZAZIONE

11.12.2003 / 31.05.2005

10. DATA DI REVISIONE DEL TESTO: Febbraio 2012

Agenzia Italiana del Farmaco

RIASSUNTO DELLE CARATTERISTICHE DEL PRODOTTO

1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE

TILADE “2 mg sospensione pressurizzata per inalazione” contenitore sotto pressione da 56 spruzzi

2. COMPOSIZIONE QUALITATIVA E QUANTITATIVA

Ogni bomboletta da 56 spruzzate contiene :

Principio attivo: sodio nedocromile 112 mg.

Per l'elenco completo degli eccipienti, vedere paragrafo 6.1

3. FORMA FARMACEUTICA

Bomboletta spray pressurizzato eroganti 56 spruzzate da 2 mg ciascuna di sodio nedocromile.

4. INFORMAZIONI CLINICHE

4.1 Indicazioni terapeutiche

Prevenzione delle recidive degli accessi di asma bronchiale

4.2 Posologia e modo di somministrazione

Adulti e bambini in grado di usare correttamente l'aerosol dosato, dose abituale: 2 spruzzate di TILADE 2 volte al giorno.

Se necessario questo dosaggio può essere aumentato a 2 spruzzate 4 volte al giorno.

Istruzioni per l'uso relative a ciascuna confezione (vedi punto 6.6)

TILADE deve essere usato regolarmente ogni giorno. TILADE non è un farmaco sintomatico e come tale non può essere usato per risolvere un attacco asmatico acuto. Solo il suo uso continuato induce la remissione dei sintomi.

TILADE può essere usato in concomitanza con i comuni farmaci antiasmatici.

4.3 Controindicazioni

Tilade sospensione pressurizzata per inalazione è controindicato in pazienti con ipersensibilità nota ad uno qualsiasi dei costituenti della formulazione.

4.4 Speciali avvertenze e precauzioni di impiego

Tilade non deve essere usato per risolvere un attacco asmatico acuto.

4.5 Interazioni con altri medicinali ed altre forme d'interazione

Il sodio nedocromile è stato utilizzato, nell'uomo, in associazione con numerosi altri farmaci, compresi gli agonisti beta-adrenergici, per via orale od inalatoria, corticosteroidi per via orale od inalatoria, teofillina ed altri derivati delle metilxantine ed ipratropio bromuro. Non sono state osservate interazioni dannose sia nell'uomo che nell'animale.

4.6 Fertilità, gravidanza ed allattamento

Studi nell'animale, in gravidanza e durante l'allattamento, non hanno rivelato effetti dannosi con sodio nedocromile. Tuttavia, come per tutti i farmaci si consiglia di porre cautela durante la gravidanza (particolarmente nel primo trimestre) e durante l'allattamento.

Sulla base di studi nell'animale e delle caratteristiche chimico-fisiche del nedocromile, si ritiene che solo quantità minime passino nel latte materno umano. Non vi sono dati che suggeriscano che l'uso del sodio nedocromile da parte di donne che allattano possa avere effetti negativi sul bambino.

4.7 Effetti sulla capacità di guidare e di usare macchinari

Nessun effetto.

4.8 Effetti indesiderati

La seguente scala di frequenza è stata utilizzata, quando applicabile:

Molto comune ($\geq 1/10$), comune ($\geq 1/100$, $< 1/10$), non comune ($\geq 1/1000$, $< 1/100$), raro ($\geq 1/10000$, $< 1/1000$), molto raro ($< 1/10000$), non nota (la frequenza non può essere definita sulla base dei dati disponibili).

In studi clinici condotti su pazienti in trattamento con sodio nedocromile inalatore pre-dosato i seguenti effetti indesiderati sono stati riportati alle corrispettive frequenze:

Patologie gastrointestinali

Molto comune: dolore addominale, vomito, nausea

Comune: dispepsia

Patologie respiratorie, toraciche e mediastiniche

Molto comune: tosse, broncospasmo

Patologie del sistema nervoso

Molto comune: cefalea

Comune: disgeusia

Sono stati anche riportati eruzione cutanea, prurito, vampate, irritazione faringea. Alcuni pazienti hanno riferito una sensazione di gusto amaro.

4.9 Sovradosaggio

Studi su animali non hanno mostrato evidenza di effetti tossici significativi con il sodio nedocromile anche a dosi elevate, né gli studi a lungo termine con il sodio nedocromile nell'uomo hanno evidenziato alcun pericolo per la sicurezza con il farmaco.

Il sovradosaggio è quindi improbabile che causi problemi. Comunque in caso di un sospetto sovradosaggio, il trattamento deve essere di sostegno e diretto al controllo dei sintomi rilevanti.

5. INFORMAZIONI FARMACOLOGICHE

5.1 Proprietà farmacodinamiche

La farmacologia del sodio nedocromile è stata studiata in una serie di modelli animali particolarmente adatti a verificare l'attività di sostanze antiasmatiche.

Due di questi modelli sono di particolare rilevanza: la reazione immunologica e la iper-reattività bronchiale aspecifica.

La reazione immunologica coinvolge due tipi distinti di cellule mastocitarie: le mucosali e le connettivali.

Gli studi farmacologici con il sodio nedocromile hanno dimostrato che il composto è altamente efficace nell'inibire la liberazione dei mediatori chimici di tutti e due le classi mastocitarie a differenza di quanto avviene per altri composti di questo tipo attivi solo su mastociti connettivali. È stato dimostrato che il sodio nedocromile è in grado di inibire o di attenuare significativamente la risposta broncoreattiva a provocazioni sia specifiche che aspecifiche sia nel modello animale che nell'uomo. Il sodio nedocromile si è dimostrato particolarmente attivo in quei modelli in cui altri composti della stessa classe hanno dimostrato scarsa efficacia come, ad esempio, l'inibizione del broncospasmo indotto da adenosina e da anidride solforosa.

5.2 Proprietà farmacocinetiche

Il sodio nedocromile somministrato per via inalatoria viene assorbito rapidamente a livello bronchiale mentre l'assorbimento a livello intestinale è molto modesto (2% circa). Il farmaco assorbito viene rapidamente eliminato nella bile e nelle urine in forma non metabolizzata. Il farmaco non si accumula nell'organismo.

5.3 Dati preclinici sulla sicurezza

Il sodio nedocromile ha un bassissimo indice di tossicità.

La DL 50 sia per somministrazione orale che sottocutanea nel ratto è superiore ai 4000 mg/kg. La somministrazione cronica in varie specie animali e per varie vie di somministrazione ha rivelato pochi o nessun segno di tossicità.

Il sodio nedocromile inoltre non ha effetti sulla fertilità o sulla riproduzione ed è privo di effetti teratogeni. Studi di carcinogenesi sia nel ratto che nel topo hanno dimostrato che il composto è privo di effetti carcinogenetici.

6. INFORMAZIONI FARMACEUTICHE

6.1 Elenco degli eccipienti

Ogni bomboletta da 56 spruzzate contiene :

Eccipienti: sorbitan trioleato, miscela di freon 12 e 114 (60/40).

6.2 Incompatibilità

Non descritte.

6.3 Periodo di validità

Spray pressurizzato: 36 mesi

6.4 Precauzioni particolari per la conservazione

Il prodotto va conservato in luogo fresco ed asciutto.

Non forare la bomboletta, non esporre a fonti di calore anche se vuota.

Non usare oltre la data di scadenza indicata sulla confezione.

6.5 Natura e contenuto del contenitore

Bomboletta metallica per aerosol pressurizzato.

Confezione erogante 56 spruzzate da 2 mg di principio attivo.

6.6 Precauzioni particolari per lo smaltimento e la manipolazione

1. Togliere il cappuccio al boccaglio. Agitare bene la bomboletta.

2. Emettere lentamente tutta l'aria possibile dai polmoni, poi porre il boccaglio tra le labbra.
3. Iniziare ad aspirare lentamente e profondamente, schiacciando contemporaneamente il flacone con le dita, dall'alto verso il basso.
4. Rilasciare la pressione e allontanare il boccaglio dalle labbra. Trattenere il respiro più a lungo possibile per consentire al farmaco una distribuzione uniforme.
5. Ripetere tutta l'operazione una seconda volta. Rimettere il cappuccio al boccaglio.

È consigliabile quando si usi il flacone la prima volta - o dopo un prolungato disuso - verificare la corretta funzione della valvola spruzzando una volta in aria.

I bambini dovranno essere aiutati dai genitori - almeno inizialmente - per riuscire a coordinare l'erogazione dello spray e l'atto inspiratorio. Circa una volta la settimana togliere il contenitore di plastica, lavarlo con acqua tiepida e farlo asciugare bene prima di reinserire la bomboletta.

7. TITOLARE DELL'AUTORIZZAZIONE ALLA IMMISSIONE IN COMMERCIO

sanofi-aventis S.p.A. – Viale L. Bodio, 37/B - Milano

8. NUMERO DELL'AUTORIZZAZIONE ALLA IMMISSIONE IN COMMERCIO

Tilade aerosol pressurizzato 56: AIC n° 026632012

9. DATA DI PRIMA AUTORIZZAZIONE/ RINNOVO DELL'AUTORIZZAZIONE

Spray pressurizzato 56 spruzzate: 30.11.1988 / 31.05.2005

10. DATA DI REVISIONE DEL TESTO: Febbraio 2012

RIASSUNTO DELLE CARATTERISTICHE DEL PRODOTTO

1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE

TILADE 2 mg/erogazione sospensione pressurizzata per inalazione

2. COMPOSIZIONE QUALITATIVA E QUANTITATIVA

Ogni spruzzo contiene:

Principio attivo: sodio nedocromile 2 mg.

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

3. FORMA FARMACEUTICA

Sospensione pressurizzata per inalazione.

4. INFORMAZIONI CLINICHE

4.1 Indicazioni terapeutiche

Prevenzione delle recidive degli accessi di asma bronchiale, sia intrinseca che estrinseca, includendo anche la bronchite asmatica, asma ad insorgenza ritardata, asma indotta da esercizio fisico e broncospasmo provocato da vari fattori esterni quali aria fredda, allergeni inalati, inquinamento atmosferico ed altri fattori irritanti. Tilade è indicato per la profilassi ma non per il trattamento sintomatico.

Nel trattamento dell'asma, Tilade migliora la funzionalità polmonare, riduce la frequenza e la gravità degli attacchi, il broncospasmo, la tosse e l'iperreattività bronchiale.

Tilade può essere somministrato in aggiunta a qualsiasi terapia già in corso con cui il paziente sia già in trattamento ed, in alcuni casi, può portare beneficio ulteriore. Una volta che l'effetto benefico di Tilade è stato verificato, è possibile ridurre gradualmente, fino ad eliminare la terapia concomitante.

4.2 Posologia e modo di somministrazione

ADULTI, INCLUSI GLI ANZIANI ED I BAMBINI CON ETÀ SUPERIORE A 2 ANNI: il dosaggio consigliato è di 2 spruzzi da 2 a 4 volte al giorno; il dosaggio può essere modificato entro tali limiti a seconda delle necessità del paziente.

Il dosaggio di mantenimento usuale è di 2 spruzzi due volte al giorno, ma nei casi più gravi o per ottenere un iniziale controllo dei sintomi, possono essere necessari 2 spruzzi 4 volte al giorno.

Non si deve superare una somministrazione totale pari a 8 spruzzi al giorno.

4.3 Controindicazioni

Tilade sospensione pressurizzata per inalazione è controindicato in pazienti con ipersensibilità nota ad uno qualsiasi dei costituenti della formulazione.

4.4 Avvertenze speciali e precauzioni di impiego

Tilade non è un farmaco sintomatico e come tale non deve essere usato per risolvere un attacco asmatico acuto. Solo il suo uso continuato induce la remissione dei sintomi.

Tilade può essere usato in concomitanza con i comuni farmaci antiasmatici.

4.5 Interazioni con altri medicinali ed altre forme d'interazione

Il sodio nedocromile è stato utilizzato, nell'uomo, in associazione con numerosi altri farmaci, compresi gli agonisti beta-adrenergici, per via orale od inalatoria, corticosteroidi per via orale od inalatoria, teofillina ed altri derivati delle metilxantine ed ipratropium bromuro. Non sono state osservate interazioni dannose sia nell'uomo che nell'animale.

4.6 Fertilità, gravidanza ed allattamento

In gravidanza i farmaci devono essere prescritti solo se il beneficio atteso per la madre è considerato maggiore del rischio per il feto.

Studi nell'animale, in gravidanza e durante l'allattamento, non hanno rivelato effetti dannosi con sodio nedocromile. Tuttavia, come per tutti i farmaci si consiglia di porre cautela durante la gravidanza (particolarmente nel primo trimestre) e durante l'allattamento.

Sulla base di studi nell'animale e delle caratteristiche chimico-fisiche del nedocromile, si ritiene che solo quantità minime passino nel latte materno umano. Non vi sono dati che suggeriscano che l'uso del sodio nedocromile da parte di donne che allattano possa avere effetti negativi sul bambino.

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

Tilade non influisce sulla capacità di guidare veicoli o di usare macchinari.

4.8 Effetti indesiderati

La seguente scala di frequenza è stata utilizzata, quando applicabile:

Molto comune ($\geq 1/10$), comune ($\geq 1/100$, $< 1/10$), non comune ($\geq 1/1000$, $< 1/100$), raro ($\geq 1/10000$, $< 1/1000$), molto raro ($< 1/10000$), non nota (la frequenza non può essere definita sulla base dei dati disponibili).

In studi clinici condotti su pazienti in trattamento con sodio nedocromile inalatore pre-dosato i seguenti effetti indesiderati sono stati riportati alle corrispettive frequenze:

Patologie gastrointestinali

Molto comune: dolore addominale, vomito, nausea

Comune: dispepsia

Patologie respiratorie, toraciche e mediastiniche

Molto comune: tosse, broncospasmo

Patologie del sistema nervoso

Molto comune: cefalea

Comune: disgeusia

4.9 Sovradosaggio

Studi su animali non hanno mostrato evidenza di effetti tossici significativi con il sodio nedocromile anche a dosi elevate, né gli studi a lungo termine con il sodio nedocromile nell'uomo hanno evidenziato alcun pericolo per la sicurezza con il farmaco.

Il sovradosaggio è quindi improbabile che causi problemi. Comunque in caso di un sospetto sovradosaggio, il trattamento deve essere di sostegno e diretto al controllo dei sintomi rilevanti.

5. PROPRIETÀ FARMACOLOGICHE

5.1 Proprietà farmacodinamiche

Categoria farmacoterapeutica: broncopolmonari antiastmatici, codice ATC: R03BC03

Il sodio nedocromile è un nuovo derivato della piranochinolina, che inibisce l'attività di una vasta gamma di cellule infiammatorie coinvolte nella patogenesi dell'asma. Quindi, il sodio nedocromile inibisce il rilascio dei mediatori della infiammazione e la risposta chemiotattica degli eosinofili e dei neutrofili. Le citochine costituiscono una serie di molecole proteiche con una vasta gamma di potenti effetti infiammatori sulle vie respiratorie; il sodio nedocromile inibisce marcatamente il loro rilascio da cellule umane quali i macrofagi alveolari, le cellule epiteliali bronchiali e i mastociti. Il sodio nedocromile previene il rilascio dai mastociti di mediatori preformati, come l'istamina e gli eicosanoidi di rapida sintesi. L'attivazione dei nervi sensoriali nel muscolo bronchiale isolato ha come conseguenza la broncocostrizione e questa risposta è inibita dal sodio nedocromile.

In modelli animali, il sodio nedocromile inibisce la formazione di edema delle vie aeree da broncospasmo indotto da antigeni, nonché la reazione ritardata, l'iperreattività bronchiale e la tosse indotta da acido citrico. Inoltre, inibisce l'iperreattività bronchiale indotta da agenti non specifici, come il fumo di sigaretta ed il solfuro diossido. La reazione asmatica ritardata e l'iperreattività bronchiale possono essere sopresse se il composto è somministrato dopo la reazione immediata.

Nei pazienti asmatici, il sodio nedocromile inibisce le reazioni immediate e ritardate indotte da antigeni oltre a ridurre l'iperreattività bronchiale. Il sodio nedocromile previene il broncospasmo indotto da fattori non specifici, come l'esercizio fisico, nebbia, aria fredda, adenosina e solfuro diossido. Il trattamento con nedocromile riduce significativamente il rilascio di istamina nel lume bronchiale in seguito ad esposizione antigenica o somministrazione di soluzione salina iperosmolare. Gli effetti antiinfiammatori del farmaco in pazienti asmatici sono dimostrati dalla capacità di inibire l'afflusso degli eosinofili indotto da antigeni nelle secrezioni bronchiali e di ridurre il numero di eosinofili attivati nella sottomucosa bronchiale dopo 16 settimane di trattamento.

5.2 Proprietà farmacocinetiche

Il sodio nedocromile somministrato per via inalatoria viene assorbito rapidamente a livello bronchiale mentre l'assorbimento a livello intestinale è molto modesto (2% circa).

Quindi, il sodio nedocromile ritrovato nel plasma dopo l'inalazione rappresenta principalmente il farmaco assorbito dalle vie aeree. Dopo inalazione, la concentrazione plasmatica di sodio nedocromile raggiunge il picco entro 1 ora dopo la somministrazione e successivamente diminuisce con un'emivita di 1-2 ore.

Il sodio nedocromile è moderatamente e reversibilmente legato alle proteine plasmatiche (legame proteico superiore a 89%), e non è metabolizzato né nell'uomo, né nell'animale.

Nell'uomo, il sodio nedocromile è escreto immutato nelle urine (approssimativamente 70%) e nelle feci (approssimativamente 30%) attraverso la bile. Il farmaco non si accumula nell'organismo. I profili plasmatici del sodio nedocromile sono simili dopo somministrazione di TILADE con CFC o Tilade, ed inoltre sono simili sia nei soggetti asmatici che nei volontari sani.

5.3 Dati preclinici di sicurezza

Il sodio nedocromile ha un bassissimo indice di tossicità.

La DL₅₀ sia per somministrazione orale che sottocutanea nel ratto è superiore ai 4000 mg/kg.

La somministrazione cronica in varie specie animali e per varie vie di somministrazione ha rivelato pochi o nessun segno di tossicità.

Il sodio nedocromile inoltre non ha effetti sulla fertilità o sulla riproduzione ed è privo di effetti teratogeni. Studi di carcinogenesi sia nel ratto che nel topo hanno dimostrato che il composto è privo di effetti carcinogenici.

Non sono stati condotti studi preclinici per valutare l'effetto della formulazione contenente HFA-227 sulla funzione riproduttiva, né per valutare il potenziale cancerogeno e mutageno.

6. INFORMAZIONI FARMACEUTICHE

6.1 Elenco degli eccipienti

Polivinilpirrolidone (povidone) K 30, polietilen glicole (PEG) 600, levomentolo, 1, 1, 1, 2, 3, 3, 3,

eptafluoropropano (HFA 227)

6.2 Incompatibilità

Nessuna conosciuta.

6.3 Periodo di validità

2 anni.

6.4 Precauzioni particolari per la conservazione

Non conservare al di sopra di 30°C. Non mettere in frigorifero.
Proteggere dalla luce diretta del sole e dal calore. Non forare o bruciare la bomboletta anche se vuota

6.5 Natura e contenuto del contenitore

Contenitore sotto pressione di alluminio da 19 ml completo di valvola dosatrice da 100 µg, erogante 112 spruzzi, contenente ciascuno 2 mg di sodio nedocromile dopo i primi 4 spruzzi.

6.6 Precauzioni particolari per lo smaltimento e la manipolazione

8. Agitare bene la bomboletta e togliere il tappo blu.
9. Aprire il distanziatore a 90 gradi fino a sentire un click.
10. Emettere lentamente l'aria contenuta nei polmoni. Portare il flacone alla bocca serrando le labbra attorno al boccaglio sostenendo la bomboletta tra le dita.
11. Iniziare ad inspirare lentamente ma profondamente attraverso il boccaglio indi schiacciare tra le dita la bomboletta con gesto fermo continuando ad inspirare.
12. Allontanare il flacone dalla bocca cercando di trattenere il respiro per alcuni secondi prima di emettere l'aria dai polmoni.
13. Ripetere nuovamente quanto descritto nei punti 3 e 4 una seconda volta e richiudere il distanziatore.
14. È molto importante mantenere pulito il boccaglio di plastica per impedire l'accumulo di polvere in eccesso che poi può essere difficile da togliere e può provocare l'ostruzione del boccaglio. Pulire e asciugare regolarmente il boccaglio di plastica almeno OGNI TRE GIORNI dall'inizio del suo impiego.
Dopo aver lavato il boccaglio di plastica, lasciarlo asciugare per una notte.

È consigliabile quando si usi il flacone la prima volta – o dopo un prolungato disuso (più di tre giorni di non utilizzo del prodotto) – verificare la corretta funzione della valvola spruzzando due volte in aria.

I bambini dovranno essere aiutati dai genitori – almeno inizialmente – per riuscire a coordinare l'erogazione dello spray e l'atto inspiratorio.

7. TITOLARE DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

sanofi-aventis S.p.A. – Viale L. Bodio, 37/B - Milano

8. NUMERO DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

A.I.C. n. 026632048

9. DATA DELLA PRIMA AUTORIZZAZIONE/ RINNOVO DELL'AUTORIZZAZIONE

11.12.2003 / 31.05.2005

10. DATA DI REVISIONE DEL TESTO: Febbraio 2012

Agenzia Italiana del Farmaco