ALLEGATO I

RIASSUNTO DELLE CARATTERISTICHE DEL PRODOTTO

1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE

EURneffy 1 mg spray nasale, soluzione in contenitore monodose
EURneffy 2 mg spray nasale, soluzione in contenitore monodose

2. COMPOSIZIONE QUALITATIVA E QUANTITATIVA

EURneffy 1 mg spray nasale, soluzione in contenitore monodose

Ogni contenitore monodose eroga 1 mg di adrenalina (epinefrina) in 100 microlitri.

EURneffy 2 mg spray nasale, soluzione in contenitore monodose

Ogni contenitore monodose eroga 2 mg di adrenalina (epinefrina) in 100 microlitri.

Eccipienti con effetti noti

Benzalconio cloruro 40 microgrammi per contenitore monodose.
Sodio metabisolfito 5 microgrammi per contenitore monodose.

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

3. FORMA FARMACEUTICA

Spray nasale, soluzione

La soluzione è limpida e da incolore a rosa-brunastro.

Una soluzione con un pH compreso tra 3,0 e 5,5 e un'osmolalità compresa tra 325 e 560 mOsm/kg.

4. INFORMAZIONI CLINICHE

4.1 Indicazioni terapeutiche

EURneffy è indicato per il trattamento d'emergenza delle reazioni allergiche (anafilassi) dovute a punture o morsi di insetti, alimenti, medicinali e altri allergeni nonché dell'anafilassi idiopatica o indotta dall'esercizio fisico. Il trattamento è indicato per adulti e bambini di età pari o superiore a 4 anni con un peso corporeo pari o superiore a 15 kg.

4.2 Posologia e modo di somministrazione

Posologia

Questo medicinale deve essere somministrato al primo segno di una reazione allergica severa di tipo I.

La dose iniziale raccomandata nei bambini di età pari o superiore a 4 anni, con un peso corporeo da 15 kg a meno di 30 kg, è una singola somministrazione nasale di 1 mg di adrenalina.

La dose iniziale raccomandata negli adulti e nei bambini di età pari o superiore a 4 anni e con un peso corporeo pari o superiore a 30 kg è una singola somministrazione nasale di 2 mg di adrenalina.

Si raccomanda al paziente di richiedere immediatamente assistenza medica di emergenza per un attento monitoraggio dell'episodio anafilattico e nel caso in cui sia necessario un ulteriore trattamento.

In assenza di miglioramento clinico dopo circa 10 minuti, o in caso di peggioramento o di ricomparsa dei sintomi dopo il trattamento iniziale, è necessario somministrare una seconda dose nella stessa narice e nel contempo richiedere assistenza medica di emergenza.

È possibile somministrare un massimo di 2 mg (due dosi da 1 mg di adrenalina) nei bambini di età pari o superiore a 4 anni e con un peso corporeo da 15 kg a meno di 30 kg, a meno che il personale medico non indichi di somministrare dosi aggiuntive.
È possibile somministrare un massimo di 4 mg (due dosi di 2 mg di adrenalina) per adulti e bambini di età pari o superiore a 4 anni e con un peso corporeo pari o superiore a 30 kg, a meno che il personale medico non indichi di somministrare dosi aggiuntive.
Si raccomanda al paziente di portare sempre con sé due spray nasali come trattamento in caso di emergenza allergica.

Anziani
Non sono disponibili dati di farmacocinetica (PK) dopo la somministrazione nasale di adrenalina in pazienti di età pari o superiore a 65 anni. Non è necessario alcun aggiustamento della dose.

Popolazione pediatrica

La sicurezza e l'efficacia di EURneffy nei bambini sotto i 4 anni di età e peso corporeo inferiore a 15 kg non sono state stabilite. Non ci sono dati disponibili.

Modo di somministrazione

Solo per uso nasale.

Questo medicinale, una soluzione in contenitore monodose, è uno spray nasale pronto all'uso. Azionando lo spray, viene erogata l'intera dose. Lo spray nasale non deve essere attivato e non deve essere spruzzato negli occhi o nella bocca.

Questo medicinale è esclusivamente monouso e deve essere gettato e sostituito immediatamente dopo l'uso in quanto eroga una sola dose.

Istruzioni per la somministrazione
Si raccomanda ai pazienti e a coloro che li assistono di leggere attentamente le istruzioni per l'uso contenute nel foglio illustrativo, al fine di seguire tutte le indicazioni relative alla corretta modalità di somministrazione di questo medicinale (vedere paragrafo 4.4).

È opportuno informare i pazienti/coloro che li assistono di richiedere immediatamente assistenza medica di emergenza per sottoporre l'episodio anafilattico a un attento monitoraggio e nel caso in cui sia necessario un ulteriore trattamento.

- Se i sintomi peggiorano o si ripresentano dopo circa 10 minuti o se si sospetta un errore nella somministrazione, è necessario utilizzare un nuovo spray nasale per somministrare una seconda dose nella stessa narice.
- Nel caso in cui sia necessaria una seconda dose, ma non sia disponibile, chiedere immediatamente assistenza medica di emergenza.
- I pazienti devono preferibilmente sdraiarsi in posizione orizzontale con i piedi sollevati, ma devono sedersi se lamentano difficoltà respiratorie. I pazienti non coscienti devono essere collocati su un fianco in posizione di sicurezza.

Per le istruzioni complete sull'uso del medicinale, vedere paragrafo 6.6.

4.3 Controindicazioni

Nessuna.

4.4 Avvertenze speciali e precauzioni d'impiego

Istruzioni per i pazienti al momento della prescrizione

Un medico che prescriva questo medicinale deve adottare le misure del caso per assicurarsi che il paziente comprenda esattamente l'indicazione e l'uso dello spray nasale. Il medico deve esaminare insieme al paziente il foglio illustrativo e le istruzioni per l'uso dello spray nasale. Tutti i pazienti ai quali viene prescritto questo medicinale devono essere chiaramente informati su come e quando usare il prodotto (vedere paragrafo 4.2). Si raccomanda vivamente di fornire istruzioni anche alle persone più vicine al paziente (ad es. genitori, chi li assiste, insegnanti) in merito all'uso corretto di questo medicinale nel caso in cui sia necessaria assistenza durante un'emergenza.

Per i bambini di età inferiore a 12 anni, chi li assiste deve somministrare EURneffy o accertarsi che il bambino abbia ricevuto le opportune istruzioni riguardo all'uso di EURneffy e sia pienamente in grado di somministrarselo autonomamente.

Possono utilizzare questo medicinale anche i pazienti con affezioni quali raffreddore o naso congestionato; tuttavia, il profilo farmacocinetico può risultare diverso (vedere paragrafo 5.2).

Avvertenze per i pazienti riguardanti l'anafilassi

I pazienti devono ricevere istruzioni su come riconoscere i sintomi delle reazioni allergiche sistemiche e dell'anafilassi che possono verificarsi entro pochi minuti dall'esposizione e che possono consistere in rossore, apprensione, sincope, tachicardia, polso filiforme o impercettibile associato a una diminuzione della pressione arteriosa, convulsioni, vomito, diarrea e crampi addominali, minzione involontaria, respiro sibilante, dispnea dovuta a spasmo laringeo, prurito, eruzioni cutanee, orticaria o angioedema. I pazienti con asma concomitante possono essere esposti a un maggiore rischio di sviluppare una reazione anafilattica severa.

Nei bambini piccoli, i sintomi delle reazioni allergiche sistemiche e dell'anafilassi sono simili a quelli osservati in altre fasce d'età. La persona che si prende cura del paziente deve essere istruita a riconoscere i sintomi delle reazioni allergiche sistemiche e dell'anafilassi, che spesso consistono in manifestazioni cutanee e/o gastrointestinali.
Il riconoscimento dei sintomi può essere difficile nei bambini piccoli, poiché possono mimare comportamenti normali (ad esempio, protrusione della lingua, tirarsi le orecchie, aggrapparsi alla persona che se ne prende cura, interrompere il gioco, piangere, rigurgitare dopo i pasti, aumento delle secrezioni, feci molli, sonnolenza/dormire dopo le poppate, arrossamento con febbre o pianti, grattarsi, irritabilità), portando a una possibile diagnosi errata di anafilassi se interpretati in modo inappropriato.

Si raccomanda l'uso di adrenalina ai primi segni o sintomi di eventi allergici severi che provocano anafilassi. I pazienti devono essere istruiti a portare sempre con sé l'adrenalina in situazioni di potenziale rischio.

Il paziente/chi lo assiste deve essere informato di un'eventuale anafilassi bifasica, caratterizzata da una scomparsa iniziale dei sintomi seguita da una ricomparsa dei sintomi alcune ore dopo. Si raccomanda al paziente di richiedere sempre l'assistenza medica immediatamente dopo qualsiasi reazione allergica severa.

Popolazioni maggiormente a rischio con l'uso di adrenalina

Occorre prestare estrema cautela nella somministrazione di adrenalina a pazienti affetti da cardiopatie.

Di norma non è raccomandato l'uso di adrenalina con medicinali che possono sensibilizzare il cuore alle aritmie, ad esempio digossina, diuretici mercuriali o chinidina (vedere paragrafo 4.5). Nei pazienti affetti da insufficienza coronarica il dolore anginoso può essere indotto dall'adrenalina.

Esiste il rischio di reazioni avverse a seguito della somministrazione di adrenalina in pazienti con elevata pressione intraoculare, compromissione renale severa, adenoma della prostata con conseguente residuo urinario, ipercalcemia e ipokaliemia. Nei pazienti affetti da malattia di Parkinson, l'adrenalina può essere associata a un peggioramento transitorio dei relativi sintomi quali rigidità e tremore.

I soggetti affetti da ipertiroidismo, malattia cardiovascolare, ipertensione o diabete, i soggetti anziani e le donne in gravidanza possono essere maggiormente a rischio di sviluppare reazioni avverse dopo la somministrazione di adrenalina (vedere paragrafi 4.6 e 4.8).

I pazienti con tali affezioni e/o qualsiasi altra persona che potrebbe essere in grado di somministrare il medicinale a un paziente che manifesta una reazione allergica severa o un'anafilassi devono ricevere accurate istruzioni in merito alle circostanze in cui questo medicinale salvavita deve essere utilizzato.

Eccipienti con effetti noti

Benzalconio cloruro
Questo medicinale contiene benzalconio cloruro che può causare irritazione o gonfiore all'interno del naso, soprattutto in caso di uso prolungato.

Sodio metabisolfito
Questo medicinale contiene metabisolfito che raramente può causare reazioni di ipersensibilità severe e broncospasmo.

4.5 Interazioni con altri medicinali ed altre forme d'interazione

Adrenalina e altri medicinali

Usare cautela nei pazienti ai quali vengono somministrati medicinali che possono sensibilizzare il cuore alle aritmie, tra cui digossina, diuretici mercuriali (per esempio clormerodrina, merbaphen (novasurol), acido mersalilico, meralluride, mercaptomerina, mercurofillina, meretoxillina procaina) o chinidina.

Gli effetti dell'adrenalina possono essere potenziati da antidepressivi triciclici (ad esempio imipramina), da inibitori della monoaminoossidasi (MAO inibitori) (per esempio isocarboxazide, fenelzina, selegilina, tranilcipromina), da inibitori della catecol-O-metiltransferasi (COMT inibitori) (per esempio entacapone, tolcapone, carbidopa-levodopa-entacapone, opicapone), da ormoni tiroidei, teofillina, ossitocina, parasimpaticolitici (per esempio atropina, ciclopentolato, omatropina, ioscina, tropicamide), da alcuni antistaminici (difenidramina, clorfeniramina), levodopa e alcol.

Effetti pressori dell'adrenalina

Gli effetti pressori dell'adrenalina possono essere neutralizzati da vasodilatatori ad azione rapida o da bloccanti alfa-adrenergici, come fentolamina.

Adrenalina e insulina

L'adrenalina inibisce la secrezione di insulina, aumentando così il livello di glucosio nel sangue. È improbabile che l'adrenalina, se somministrata in emergenza acuta, abbia un effetto persistente sui livelli di glucosio nel sangue; tuttavia, per i pazienti diabetici che assumono adrenalina può essere necessario aumentare la dose di insulina o di medicinali ipoglicemizzanti orali.

Adrenalina e medicinali beta-bloccanti

L'effetto beta-stimolante dell'adrenalina può essere inibito da un trattamento concomitante a base di medicinali beta-bloccanti, come propranololo.

4.6 Fertilità, gravidanza e allattamento

Gravidanza

Non sono disponibili dati relativi all'effetto di EURneffy su donne in gravidanza.

Un moderato numero di dati relativi a donne in gravidanza (tra 300 e 1 000 esiti della gravidanza) indica che l'adrenalina non causa malformazioni o tossicità fetale/neonatale. Sebbene sia una sostanza endogena e i livelli ematici dopo la somministrazione di EURneffy rientrino nei normali intervalli fisiologici, l'adrenalina aumenta la pressione arteriosa e la frequenza cardiaca, eventi che possono avere un impatto sul feto.

Gli studi su animali non mostrano una tossicità riproduttiva (vedere paragrafo 5.3).

Se necessario, l'uso di questo medicinale può essere preso in considerazione durante la gravidanza.

Allattamento

Non sono disponibili dati sull'effetto dell'adrenalina nelle donne che allattano. Ciononostante, EURneffy può essere utilizzato in questi soggetti.

Non è noto se l'adrenalina/i metaboliti siano escreti nel latte materno.

Il rischio per i neonati/lattanti non può essere escluso. Tuttavia, a causa della sua scarsa biodisponibilità orale e della sua breve emivita, è atteso che l'esposizione sia molto bassa nei lattanti.

Fertilità

Non sono disponibili dati relativi agli effetti di EURneffy sulla fertilità umana.

L'adrenalina è una sostanza endogena e i livelli nel sangue dopo la somministrazione di EURneffy rientrano nei normali intervalli fisiologici e pertanto è improbabile che si verifichino effetti dannosi sulla fertilità.

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

EURneffy potrebbe alterare in modo trascurabile la capacità di guidare veicoli e di usare macchinari a causa di possibili reazioni avverse che possono insorgere dopo la somministrazione (vedere sezione 4.8). Non è raccomandato che i pazienti che hanno subito una reazione anafilattica guidino veicoli o usino macchinari, poiché potrebbero essere compromessi dai sintomi causati dalla reazione anafilattica.

4.8 Effetti indesiderati

Riassunto del profilo di sicurezza

Le reazioni avverse più frequentemente osservate dopo la somministrazione di EURneffy sono irritazione alla gola, mal di testa, fastidio nasale e sensazione di nervosismo, tutte classificate come molto comuni e riportate in più di 1 paziente su 10.
Tabella delle reazioni avverse

Le reazioni avverse sono riassunte sulla base dell'analisi dei dati di sicurezza aggregati derivanti da studi primari di farmacocinetica (PK)/farmacodinamica (PD) utilizzando EURneffy 1 mg e 2 mg in volontari pediatrici e adulti sani, in pazienti con allergie di tipo 1 e in pazienti con rinite allergica. Sono ordinate in base alla classificazione per sistemi e organi e alla relativa frequenza secondo la seguente convenzione:

- Molto comune (≥ 1/10)
- Comune (≥ 1/100, < 1/10)
- Non comune (≥ 1/1 000, < 1/100)
- Raro (≥ 1/10 000, < 1/1 000)
- Molto raro (< 1/10 000)
- Non nota (la frequenza non può essere definita sulla base dei dati disponibili)

Tabella 1. Reazioni avverse riscontrate con EURneffy

Classificazione per sistemi e organi	**Frequenza**	**Reazione avversa**
Disturbi psichiatrici	Comune	Ansia
	Non comune	Umore euforico Nervosismo
	Non nota	Disorientamento[1] Compromissione della memoria[1] Reazione di panico[1]
Patologie del sistema nervoso	Molto comune	Cefalea
	Comune	Tremore Parestesia
	Non comune	Capogiro Fastidio al capo Presincope
	Non nota	Iperattività psicomotoria[1] Sonnolenza[1]
Patologie dell'occhio	Non comune	Lacrimazione aumentata
Patologie cardiache	Comune	Palpitazioni
	Non nota	Angina[1] Aritmie cardiache[1,2] Cardiomiopatia da stress[1] Tachiaritmia[1] Tachicardia[1] Ectopia ventricolare[1]
Patologie vascolari	Non nota	Ipertensione[1] Vasocostrizione[1]
Patologie respiratorie, toraciche e mediastiniche	Molto comune	Fastidio nasale Irritazione della gola
	Comune	Rinorrea Edema nasale Rinalgia Congestione nasale Prurito nasale
	Non comune	Dolore orofaringeo Starnuto Parestesia endonasale Fastidio al seno paranasale Epistassi Secchezza nasale Secchezza della gola Congestione delle vie respiratorie superiori Patologia della mucosa nasale

Classificazione per sistemi e organi	Frequenza	Reazione avversa
Patologie gastrointestinali	Non comune	Nausea Parestesia orale Ipersecrezione salivare Mal di denti Fastidio alle gengive
Patologie della cute e del tessuto sottocutaneo	Non comune	Prurito
	Non nota	Parestesia[1]
Patologie generali e condizioni relative alla sede di somministrazione	Molto comune	Sensazione di agitazione
	Non comune	Fastidio al torace Energia aumentata Stanchezza Sensazione di caldo
Esami diagnostici	Comune	Pressione arteriosa aumentata Frequenza cardiaca aumentata
	Non comune	Temperatura corporea aumentata

[1] Reazioni avverse che non sono state osservate in studi clinici con EURneffy, ma che sono notoriamente presenti con altre formulazioni a base di adrenalina, comprese le somministrazioni per via endovenosa, intramuscolare e sottocutanea.
[2] La somministrazione di adrenalina può provocare aritmie cardiache (vedere paragrafo 4.4).

Popolazione pediatrica

In uno studio clinico su soggetti pediatrici, 80 bambini di età compresa tra 4 e 17 anni e con un peso corporeo pari o superiore a 15 kg sono stati trattati con EURneffy. Le reazioni avverse più comuni nei soggetti con peso da 15 kg a meno di 30 kg trattati con EURneffy 1 mg includevano: congestione nasale (19,0%), congestione delle vie respiratorie superiori (14,3%), secchezza della gola, secchezza nasale e parestesia (ognuna 9,5%). Le reazioni avverse più comuni nei soggetti con peso pari o superiore a 30 kg trattati con EURneffy 1 mg includevano: fastidio nasale e disturbo della mucosa nasale (ognuno 19,2%) e rinalgia (7,7%). Le reazioni avverse più comuni nei soggetti con peso pari o superiore a 30 kg trattati con EURneffy 2 mg includevano: fastidio nasale, rinorrea e parestesia intranasale (19,0%), starnuti (14,3%), epistassi, affaticamento, sensazione di nervosismo, parestesia e rinalgia (9,5%).

Non sono state osservate differenze clinicamente significative nella sicurezza tra la popolazione pediatrica e quella adulta trattate con EURneffy.

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 http://www.aifa.gov.it/content/segnalazioni-reazioni-avverse.

4.9 Sovradosaggio

Sintomi

Il sovradosaggio di adrenalina può causare cefalee severe, dolore toracico, capogiro, nausea e visione annebbiata. Un sovradosaggio significativo o l'iniezione in un vaso sanguigno possono inoltre provocare emorragie cerebrali dovute a un brusco aumento della pressione arteriosa. I decessi possono anche derivare da edema polmonare causato da vasocostrizione periferica associata a stimolazione cardiaca.

Gestione

Gli effetti pressori dell'adrenalina possono essere neutralizzati mediante vasodilatatori ad azione rapida o da alfa-bloccanti adrenergici.

Qualora un sovradosaggio di adrenalina induca edema polmonare che interferisce con la respirazione, il trattamento consiste in un alfa-bloccante adrenergico ad azione rapida, come la fentolamina e/o la metodica di respirazione a pressione positiva intermittente.

Il sovradosaggio di adrenalina può causare bradicardia transitoria, seguita da tachicardia, eventualmente accompagnate da aritmie cardiache potenzialmente fatali. Il trattamento delle aritmie può consistere nella somministrazione di beta-bloccanti adrenergici.

5. PROPRIETÀ FARMACOLOGICHE

5.1 Proprietà farmacodinamiche

Categoria farmacoterapeutica: terapia cardiaca, agenti adrenergici e dopaminergici
Codice ATC: C01CA24

Meccanismo d'azione

L'adrenalina è un agonista non selettivo di tutti i recettori adrenergici, compresi i recettori alfa- e beta-adrenergici. Il legame con questi recettori innesca una serie di azioni del sistema nervoso simpatico.

Effetti farmacodinamici

Grazie alla sua azione sui recettori alfa-adrenergici, l'adrenalina riduce la vasodilatazione indotta dall'istamina. L'adrenalina riduce inoltre la permeabilità vascolare indotta dall'istamina che si verifica durante l'anafilassi.

L'adrenalina, tramite la sua azione sui recettori beta-adrenergici presenti al livello della muscolatura liscia bronchiale, provoca il rilassamento della suddetta muscolatura.

L'adrenalina attenua anche il prurito, l'orticaria e l'angioedema e può essere efficace nell'alleviare i sintomi gastrointestinali e urogenitali associati all'anafilassi.

Efficacia clinica

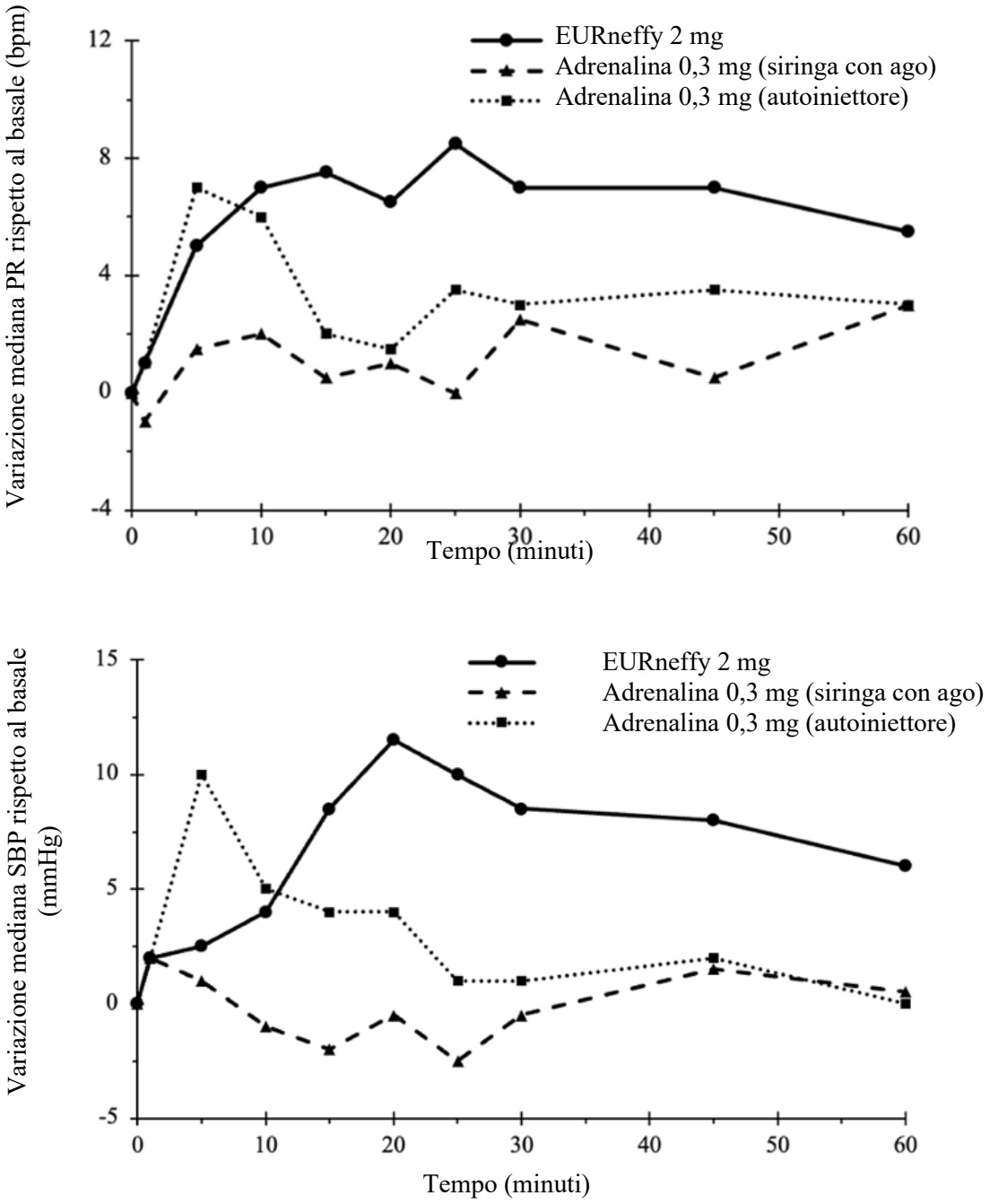
Di seguito sono descritti quattro studi di farmacologia clinica di EURneffy condotti su adulti e uno studio di farmacologia clinica condotto su soggetti pediatrici con peso pari o superiore a 30 kg.

Pressione arteriosa sistolica e frequenza cardiaca in soggetti adulti sani (studio EPI 15)
Lo studio EPI 15 è stato condotto su soggetti adulti sani (N = 42) mettendo a confronto la PK e la PD [ossia, la frequenza cardiaca (PR) e la pressione sistolica (SBP)] dell'adrenalina a seguito di:

- una dose nasale di EURneffy 2 mg e una dose intramuscolare di adrenalina iniettabile 0,3 mg (usando un prodotto dotato di siringa con ago e un prodotto dotato di autoiniettore);
- due dosi nasali di EURneffy 2 mg, somministrate a distanza di 10 minuti l'una dall'altra, nella stessa narice o in entrambe le narici, e due dosi intramuscolari di adrenalina iniettabile 0,3 mg (utilizzando un autoiniettore) somministrate a distanza di 10 minuti l'una dall'altra.

I risultati ottenuti dopo una dose di tutti i medicinali a base di adrenalina hanno dimostrato un aumento rispetto al basale della SBP e della PR, come illustrato nella figura 1.

Figura 1: Variazione mediana della frequenza cardiaca (PR) e della pressione sistolica (SBP) rispetto al basale dopo una dose di adrenalina in soggetti sani (*studio EPI 15)*



I risultati ottenuti a seguito di due dosi nasali di EURneffy (nella stessa narice o in entrambe le narici) rispetto a due dosi intramuscolari di adrenalina iniettabile (mediante un autoiniettore) hanno mostrato una tendenza analoga nelle risposte mediane/medie della SBP e della PR.

Pressione arteriosa sistolica e frequenza cardiaca in pazienti adulti con allergia di tipo I senza anafilassi (studio EPI 17)

Lo studio EPI 17 è stato condotto su pazienti adulti con allergia di tipo I senza anafilassi (N = 42) confrontando la farmacocinetica e la farmacodinamica dell'adrenalina dopo l'autosomministrazione di una dose nasale di EURneffy 2 mg e dopo una dose intramuscolare di adrenalina iniettabile 0,3 mg somministrata da personale sanitario (mediante un prodotto dotato di siringa con ago). Nello studio EPI 17, le risposte della SBP e della PR sono state valutate come variazione rispetto al basale nell'arco di 60 minuti. I risultati delle risposte della SBP e della PR nello studio EPI 17 sono stati simili a quelle mostrate nello studio EPI 15.

Pressione arteriosa sistolica e frequenza cardiaca in pazienti adulti affetti da rinite allergica (studi EPI 16 ed EPI 18)
Lo studio EPI 16 e lo studio EPI 18 sono stati condotti su soggetti adulti affetti da rinite allergica stagionale al di fuori della stagione delle allergie, che doveva essere confermata mediante provocazione nasale allergene-specifico (*Nasal Allergen Challenge*, NAC) durante lo screening, e non dovevano manifestare alcun sintomo di allergia prima del trattamento. I sintomi della rinite allergica sono stati indotti tramite nebulizzazione dell'allergene noto nelle narici del soggetto, che doveva raggiungere un punteggio totale dei sintomi nasali (*Total Nasal Symptom Score*) minimo di ≥ 5 su 12, con una componente di congestione pari a ≥ 2 su 3.

Lo studio EPI 16 ha arruolato 36 soggetti. In questo studio cross-over, i soggetti hanno ricevuto adrenalina come indicato di seguito:

- una dose nasale di EURneffy 2 mg senza NAC;
- una dose nasale di EURneffy 2 mg dopo NAC per indurre rinite/congestione nasale;
- una dose intramuscolare di adrenalina iniettabile 0,3 mg (utilizzando un prodotto con siringa con ago) senza NAC;
- una dose intramuscolare di adrenalina iniettabile 0,5 mg (utilizzando un prodotto con siringa con ago) senza NAC.

Nello studio EPI 16, le risposte della SBP e della PR sono state valutate come variazione rispetto al basale nell'arco di 60 minuti. I risultati hanno mostrato quanto segue:

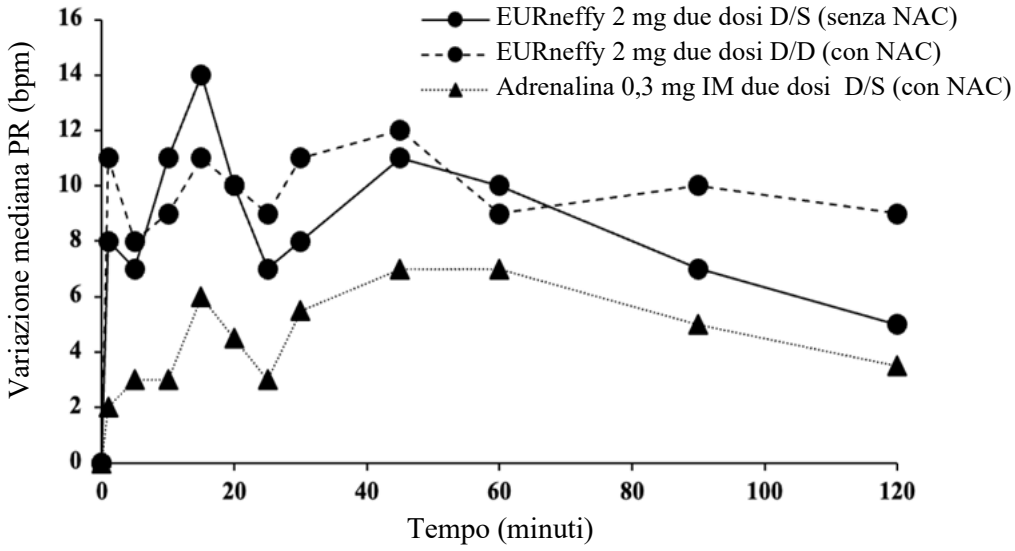
- inizialmente i valori mediani della SBP e della PR per EURneffy con NAC sono aumentati rispetto al basale, ma le risposte mediane sono state inferiori rispetto all'uso di EURneffy senza NAC dopo 5-15 minuti dalla somministrazione della dose;
- la risposta mediana della SBP per EURneffy con NAC è stata inizialmente superiore rispetto alla risposta mediana della SBP per l'iniezione intramuscolare di adrenalina senza NAC fino a 20 minuti, dopodiché la risposta mediana della SBP per EURneffy con NAC è diventata comparabile con quella dell'iniezione di adrenalina senza NAC fino a 60 minuti dalla somministrazione della dose;
- inizialmente la risposta mediana della PR per EURneffy con NAC è stata superiore a quella dell'iniezione di adrenalina senza NAC durante i primi 5 minuti dopo la somministrazione della dose, ma successivamente è stata numericamente inferiore alla risposta mediana della PR per l'iniezione di adrenalina senza NAC fino a 60 minuti dalla somministrazione della dose.

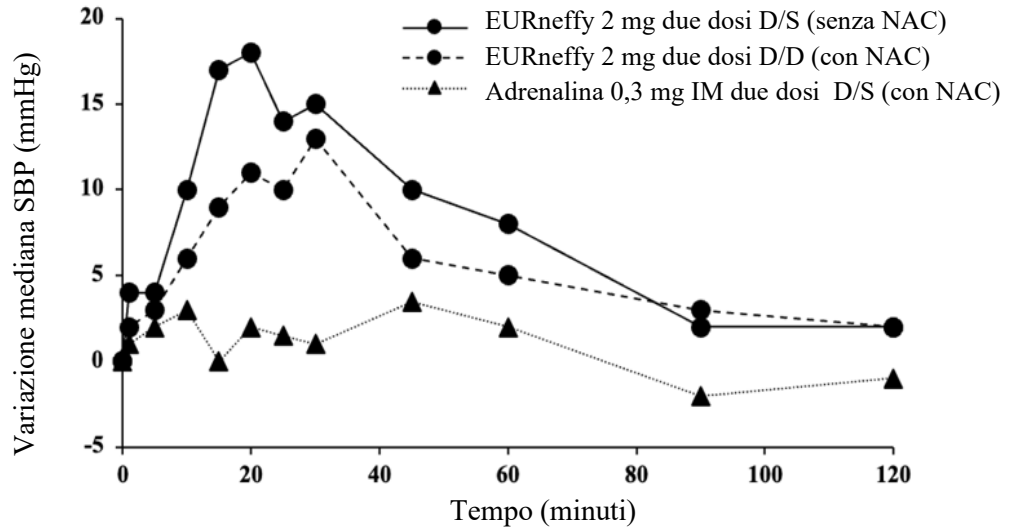
Lo studio EPI 18 ha arruolato 43 soggetti. In questo studio cross-over, i soggetti hanno ricevuto due dosi di adrenalina somministrate a distanza di 10 minuti l'una dall'altra, come indicato di seguito:

- due dosi nasali di EURneffy 2 mg [in entrambe le narici (destra (D)/sinistra (S)] senza NAC;
- due dosi intramuscolari di adrenalina iniettabile 0,3 mg [utilizzando un prodotto con siringa con ago, nella coscia opposta (D/S)] senza NAC.
- due dosi nasali di EURneffy 2 mg [nella stessa narice (D/D) o in entrambe le narici (D/S)] dopo NAC per indurre rinite allergica/congestione nasale;
- due dosi intramuscolari di adrenalina iniettabile 0,3 mg [utilizzando un prodotto con siringa con ago, nella coscia opposta (D/S)] dopo NAC per indurre rinite allergica/congestione nasale.

Nello studio EPI 18, le risposte della SBP e della PR sono state valutate come variazione rispetto al basale nell'arco di 60 minuti. I risultati hanno mostrato quanto segue:

Figura 2. Variazione mediana rispetto al basale per la pressione arteriosa sistolica (SBP) e per la frequenza cardiaca (PR) a seguito di due dosi di adrenalina somministrate a 10 minuti di distanza nella narice destra e sinistra (D/S) o solo nella narice destra (D/D) in soggetti con rinite allergica con e senza provocazione nasale allergene-specifico (NAC) (studio EPI 18)





Popolazione pediatrica

Pressione arteriosa sistolica e frequenza cardiaca in pazienti pediatrici con allergia di tipo I senza anafilassi (studio EPI 10)

Lo studio EPI 10 è stato uno studio a braccio singolo condotto su pazienti pediatrici con peso compreso tra 15 kg e meno di 30 kg oppure pari o superiore a 30 kg (fascia di età: 4-17 anni) affetti da

allergia di Tipo I senza anafilassi (N=80), volto a valutare la farmacocinetica (PK) e la farmacodinamica (PD) dell'adrenalina dopo una singola somministrazione nasale di EURneffy 0,65 mg, 1 mg o 2 mg. I pazienti pediatrici con peso da 15 kg a meno di 30 kg hanno ricevuto EURneffy 0,65 mg (N=12) o 1 mg (N=21), mentre quelli con peso pari o superiore a 30 kg hanno ricevuto EURneffy 1 mg (N=26) o 2 mg (N=21). La variazione mediana della pressione sistolica (SBP) e della frequenza cardiaca (PR) rispetto al basale nei 60 minuti successivi alla somministrazione è risultata significativamente superiore rispetto al basale, ma numericamente inferiore rispetto agli adulti sani che hanno ricevuto la stessa dose di EURneffy nello studio EPI 15. Per informazioni sui risultati di farmacocinetica nella popolazione pediatrica, si veda la sezione 5.2.

L'Agenzia europea per i medicinali ha rinviato l'obbligo di presentare i risultati degli studi con EURneffy in uno o più sottogruppi della popolazione pediatrica per il trattamento di reazioni allergiche (vedere paragrafo 4.2 per informazioni sull'uso pediatrico).

5.2 Proprietà farmacocinetiche

Assorbimento

Dopo una dose nasale di EURneffy 2 mg, il profilo nel tempo della concentrazione plasmatica dell'adrenalina (media geometrica) rientrava complessivamente nell'intervallo di quello successivo a una dose intramuscolare di adrenalina iniettabile 0,3 mg (mediante un prodotto dotato di siringa con ago e un autoiniettore) 60 minuti dopo la somministrazione della dose. I parametri PK integrati dell'adrenalina sono sintetizzati nella tabella 2.

Tabella 2. Parametri farmacocinetici del plasma medi (CV %) e medi geometrici a seguito di una o due dosi di adrenalina (analisi integrata)

Trattamento	N	t_{max} (min) mediana (intervallo)	C_{max} (pg/mL)		AUC_{last} (min*pg/mL)	
			Media (% CV)	Media geometrica	Media (% CV)	Media geometrica
EURneffy 2 mg (somministrato da operatore sanitario)	78	20,5 (2-150)	485 (70,6)	361	40 900 (67,5)	32 600
EURneffy 2 mg (autosomministrazione)	32	30 (10 - 240)	448 (67.1)	342	50365 (55.5)	41077
EURneffy 2 mg (soggetti pediatrici ≥ 30 kg)	16	25.0 (2.5 - 120)	540 (70.7)	433	35500 (76.3)	27800
EURneffy 1 mg (soggetti pediatrici 15-30 kg)	21	20.0 (2.50-61.5)	651 (64.2)	520	35 100 (57.3)	29 500
EURneffy 2 mg due dosi (S/D)	39	30 (6-150)	1 000 (93,1)	706	86 000 (77)	66 700
EURneffy 2 mg due dosi (D/D)	39	30 (4-150)	992 (75,3)	729	86 500 (60,5)	69 900
Adrenalina 0,3 mg intramuscolare	178	45 (3.9 -360)	277 (65.4)	234	27900 (38.7)	26100
Adrenalina 0,3 mg intramuscolare due dosi	70	45 (6-180)	436 (48,8)	386	47 500 (32,6)	45 300
Autoiniettore di adrenalina 0,3 mg	77	10 (2-45)	581 (75,6)	447	31 600 (39,3)	29 200
Autoiniettore di adrenalina 0,3 mg due dosi	78	20 (4-360)	754 (64,7)	630	55 000 (47,9)	29 200

AUC: area sotto la curva; C_{max}: concentrazione massima osservata; CV: coefficiente di variazione; L: sinistra; N: numero di soggetti; R: destra, tmax: tempo necessario per raggiungere la C_{max}.

L'adrenalina ha un inizio d'azione rapido dopo la somministrazione. Dopo la somministrazione nasale a volontari sani, l'adrenalina è stata rapidamente assorbita sia dopo una dose singola sia dopo una somministrazione ripetuta, con un tempo di raggiungimento della concentrazione plasmatica massima compreso tra 20 e 30 minuti. Nei soggetti affetti da rinite (congestione e edema nasale), l'adrenalina è assorbita più rapidamente, con la concentrazione massima osservata in circa 10 minuti.

Biotrasformazione

L'adrenalina viene rapidamente inattivata nell'organismo, soprattutto nel fegato, dagli enzimi catecol-O-metiltransferasi (COMT) e monoaminoossidasi (MAO).

Eliminazione

Gran parte di una dose di adrenalina è escreta sotto forma di metaboliti nelle urine. L'eliminazione avviene principalmente attraverso il metabolismo del fegato e delle terminazioni nervose simpatiche, con una piccola quantità escreta immutata nelle urine. L'emivita plasmatica a seguito di una somministrazione nasale è di circa 2-3 minuti.

Popolazione pediatrica

Pazienti pediatrici con allergie di Tipo I senza anafilassi (studio EPI 10)

I pazienti pediatrici con peso da 15 kg a meno di 30 kg (N=21) hanno ricevuto EURneffy 1 mg, mentre quelli con peso pari o superiore a 30 kg (N=47) hanno ricevuto EURneffy 1 mg (N=26) o 2 mg (N=21). La farmacocinetica (PK) dell'adrenalina in entrambe le popolazioni e nelle due classi di peso nei pazienti pediatrici è risultata leggermente superiore rispetto a quella osservata negli adulti che avevano ricevuto la stessa dose di EURneffy, dimostrando un assorbimento comparabile di EURneffy nei bambini. Nei pazienti pediatrici con allergie di Tipo I con peso uguale o superiore a 30 kg (fascia di età: da 8 a 17 anni), dopo una singola dose nasale da 2 mg di EURneffy, la media geometrica della concentrazione plasmatica nel tempo dell'adrenalina è risultata simile a quello degli adulti sani, ai quali era stata somministrata la stessa dose, nell'arco di 15 minuti dalla somministrazione della dose (in uno studio diverso) e in seguito diventava leggermente superiore a quello degli adulti sani. Un andamento simile è stato osservato nei pazienti pediatrici con allergie di Tipo I e peso da 15 a 30 kg (fascia di età: 4-11 anni), dopo una singola somministrazione nasale di EURneffy 1 mg (vedere la Tabella 2).

5.3 Dati preclinici di sicurezza

I dati preclinici, estrapolati dalla letteratura scientifica sulla formulazione di EURneffy e sull'adrenalina, non rivelano rischi particolari per l'uomo sulla base di studi convenzionali di sicurezza farmacologica, tossicità a dosi ripetute, genotossicità, potenziale cancerogeno, tossicità della riproduzione e dello sviluppo.

6. INFORMAZIONI FARMACEUTICHE

6.1 Elenco degli eccipienti

Sodio cloruro
Dodecilmaltoside
Disodio edetato
Benzalconio cloruro
Sodio metabisolfito (E 223)
Acido cloridrico concentrato (per la regolazione del pH)
Sodio idrossido (per la regolazione del pH)
Acqua per preparazioni iniettabili

6.2 Incompatibilità

Non pertinente.

6.3 Periodo di validità

EURneffy 1 mg

2 anni

EURneffy 2 mg

30 mesi.

6.4 Precauzioni particolari per la conservazione

Questo medicinale non richiede alcuna condizione particolare di conservazione.

In caso di congelamento accidentale, lo spray nasale non funziona. Lasciare scongelare lo spray nasale per almeno un'ora; non utilizzare se il contenuto è ancora congelato o non completamente scongelato. Il congelamento non incide sul periodo di validità del prodotto.

6.5 Natura e contenuto del contenitore

Flaconcini di vetro tipo I, chiusi da un tappo in gomma bromobutilica grigio e poi assemblati in un dispositivo spray per dose unitaria (*Unit Dose Sprayer*). Il dispositivo è un dispenser non pressurizzato che eroga uno spray nasale monodose.

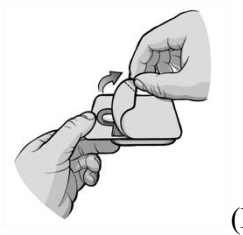
Confezione: confezione da 2 spray nasali monodose
confezione da 1 spray nasale monodose

È possibile che non tutte le confezioni siano commercializzate.

6.6 Precauzioni particolari per lo smaltimento e la manipolazione

Istruzioni per l'uso

A: Per la somministrazione, è necessario estrarre lo spray nasale dalla confezione aprendola (vedere Figura 1A).



(Figura 1A)

B: Tenere lo spray nasale con il pollice sulla parte inferiore dello stantuffo e un dito su ciascun lato del beccuccio (vedere Figura 1B).

- Non tirare né spingere sullo stantuffo.
- Non effettuare prove né tentativi di spruzzo; ogni spray nasale contiene una sola dose.



(Figura 1B)

C: Inserire la punta dello spray nasale in una narice fino a quando le dita tocchino il naso (vedere Figura 1C).

- Tenere il beccuccio diritto all'interno del naso puntato verso la fronte.
- Non inclinare lo spray nasale verso le pareti interne o esterne del naso.


(Figura 1C)

D: Premere con forza lo stantuffo fino a farlo scattare in modo da erogare lo spruzzo nella narice (vedere Figura 1D).


(Figura 1D)

Non inclinare lo spray nasale verso le pareti interne o esterne del naso.



Richiedere immediatamente assistenza medica di emergenza per sottoporre l'episodio anafilattico a un attento monitoraggio e nel caso in cui sia necessario un ulteriore trattamento.

Se i sintomi continuano a peggiorare o si ripresentano dopo circa 10 minuti, o in caso di qualsiasi errore di somministrazione, utilizzare un nuovo spray nasale EURneffy per erogare una seconda dose nella stessa narice della prima dose e chiedere subito assistenza medica di emergenza.



In caso di congelamento accidentale, lo spray nasale non funziona. Lasciare scongelare lo spray nasale per almeno un'ora; non utilizzare se il contenuto è ancora congelato o non completamente scongelato. Il congelamento non incide sul periodo di validità del prodotto.

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

7. TITOLARE DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

ALK-Abelló A/S
Bøge Allé 6-8
2970 Hørsholm
Danimarca

8. NUMERO(I) DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

EU/1/24/1846/001
EU/1/24/1846/002
EU/1/24/1846/003
EU/1/24/1846/004

9. DATA DELLA PRIMA AUTORIZZAZIONE/RINNOVO DELL'AUTORIZZAZIONE

Data della prima autorizzazione: 22 agosto 2024

10. DATA DI REVISIONE DEL TESTO

Maggio 2026

Informazioni più dettagliate su questo medicinale sono disponibili sul sito web dell'Agenzia europea per i medicinali https://www.ema.europa.eu