

ΠΕΡΙΛΗΨΕΙΣ ΧΑΡΑΚΤΗΡΙΣΤΙΚΩΝ ΠΡΟΙΟΝΤΩΝ

ΟΝΟΜΑΣΙΑ ΤΟΥ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΟΥ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ

Biosonide 0,5 mg/2 ml εναιώρημα για εισπνοή με εκνεφωτή

Biosonide 1 mg/2 ml εναιώρημα για εισπνοή με εκνεφωτή

2. ΠΟΙΟΤΙΚΗ ΚΑΙ ΠΟΣΟΤΙΚΗ ΣΥΝΘΕΣΗ

Κάθε ml περιέχει 0,25 mg ή 0,5 mg βουδεσονίδης.

Κάθε φιαλίδιο μιας δόσης περιέχει 2 ml δηλ. 0,5 mg ή 1 mg βουδεσονίδης, αντίστοιχα.

Για τον πλήρη κατάλογο των εκδόχων, βλ. παράγραφο 6.1.

3. ΦΑΡΜΑΚΟΤΕΧΝΙΚΗ ΜΟΡΦΗ

Εναιώρημα για εισπνοή με εκνεφωτή.

4. ΚΛΙΝΙΚΕΣ ΠΛΗΡΟΦΟΡΙΕΣ

4.1 Θεραπευτικές ενδείξεις

Το Biosonide εναιώρημα για εισπνοή με εκνεφωτή ενδείκνυται σε ασθενείς με βρογχικό άσθμα καθώς και με χρόνια αποφρακτική πνευμονοπάθεια (ΧΑΠ), που χρειάζονται θεραπεία συντήρησης με γλυκοκορτικοστεροειδή για τον έλεγχο της υποκείμενης φλεγμονής των αεραγωγών, και οι οποίοι δεν είναι σε θέση να χρησιμοποιήσουν συσκευή εισπνοών μετρούμενης δόσης ή συσκευή εισπνοών ξηράς κόνεως.

Το Biosonide εναιώρημα για εισπνοή με εκνεφωτή ενδείκνυται επίσης σε βρέφη και παιδιά με οξεία λαρυγγοτραχειοβρογχίτιδα.

4.2 Δοσολογία και τρόπος χορήγησης

Δοσολογία

Άσθμα (ή ΧΑΠ)

Η δοσολογία του Biosonide εναιωρήματος για εισπνοή με εκνεφωτή πρέπει να εξατομικεύεται και να τιτλοποιείται στη χαμηλότερη αποτελεσματική δόση συντήρησης από τη στιγμή που επιτυγχάνεται έλεγχος των συμπτωμάτων του άσθματος.

Η δόση που χορηγείται στον ασθενή ποικίλλει ανάλογα με τον εξοπλισμό νεφελοποίησης που χρησιμοποιείται.

Το Biosonide εναιώρημα για εισπνοή με εκνεφωτή θα πρέπει να χορηγείται με εκνεφωτή αερίου εφοδιασμένο με επιστόμιο ή κατάλληλη μάσκα προσώπου. Ο εκνεφωτής πρέπει να συνδέεται με συμπιεστή αέρος. Ο χρόνος εκνέφωσης και η απόδοση του φαρμάκου εξαρτώνται από την ταχύτητα ροής και τον όγκο πλήρωσης. Τυπικά, για να επιτευχθεί η μέγιστη απόδοση βουδεσονίδης απαιτείται συμπιεστής αέρος με επαρκή ροή συμπίεσης (5-8 l/λεπτό) και όγκο πλήρωσης 2-4 ml.

Έναρξη θεραπείας

Όταν αρχίζει η αγωγή με εισπνεόμενα γλυκοκορτικοειδή, στη διάρκεια περιόδων σοβαρού άσθματος και κατά την μείωση ή τη διακοπή αγωγής με από του στόματος γλυκοκορτικοειδή, η συνιστώμενη δόση είναι:

Παιδιά: 0,25-0,5 mg δύο φορές την ημέρα. Μπορεί να τεθεί θέμα χορήγησης της μέγιστης δόσης (2mg την ημέρα) μόνο σε παιδιά με σοβαρό άσθμα και για περιορισμένο χρονικό διάστημα.

Ενήλικες: Συνήθως 0,5-1 mg δύο φορές την ημέρα. Σε σοβαρές περιπτώσεις η δόση μπορεί να αυξηθεί περαιτέρω.

Δόση συντήρησης

Η δόση συντήρησης επίσης εξατομικεύεται. Αφού επιτευχθεί το επιθυμητό κλινικό αποτέλεσμα, η δόση συντήρησης θα πρέπει σταδιακά να μειώνεται μέχρι να φθάσει τη μικρότερη αναγκαία για τον έλεγχο των συμπτωμάτων.

Πίνακας συνιστώμενων δόσεων		
Δόση σε mg	Όγκος του εναιωρήματος Biosonide για εισπνοή με εκνεφωτή	
	0,25 mg/ml	0,5 mg/ml
0,25	1 ml*	-
0,5	2 ml	1ml
0,75	3 ml	-
1	4ml	2 ml
1,5	6 ml	3 ml
2	8 ml	4 ml

* Πρέπει να αναμιγνύεται με διάλυμα φυσιολογικού ορού 0,9% σε τελικό όγκο 2 ml.

Σε ασθενείς στους οποίους απαιτείται ισχυρότερο θεραπευτικό αποτέλεσμα, συστήνεται η χορήγηση αυξημένης δόσης εναιωρήματος Biosonide για εισπνοή με εκνεφωτή λόγω του χαμηλότερου κινδύνου συστηματικών επιδράσεων σε σύγκριση με τη συνδυασμένη αγωγή με τα από του στόματος γλυκοκορτικοστεροειδή.

Οξεία λαρυγγοτραχειοβρογχίτιδα

Η συνήθης δόση σε βρέφη και παιδιά με οξεία λαρυγγοτραχειοβρογχίτιδα είναι 2 mg, η οποία μπορεί να χορηγηθεί ως εφάπαξ δόση ή σε δύο δόσεις του 1 mg που χορηγούνται με διαφορά 30 λεπτών. Η δοσολογία αυτή μπορεί να επαναληφθεί κάθε 12 ώρες για μέγιστη διάρκεια 36 ωρών ή έως την κλινική βελτίωση.

Κατανομή της δόσης και δυνατότητα ανάμιξης

Το Biosonide εναιώρημα για εισπνοή με εκνεφωτή μπορεί να αναμιχθεί με φυσιολογικό ορό 0,9% και με διαλύματα για εκνεφωτή τερβουταλίνης, σαλβουταμόλης, φεντερολίνης, ακετυλκυστεΐνης, χρωμογλυκικού νατρίου ή ιπρατροπίου. Το μίγμα πρέπει να χρησιμοποιηθεί μέσα σε 30 λεπτά.

Η δόση του πλαστικού φιαλιδίου μπορεί να επιμεριστεί έτσι ώστε να επιτευχθεί προσαρμογή της δόσης. Υπάρχει μία ενδεικτική γραμμή πάνω στο πλαστικό φιαλίδιο. Αυτή η γραμμή δείχνει τον όγκο του 1 ml όταν το πλαστικό φιαλίδιο κρατηθεί ανάποδα. Εάν πρόκειται να χρησιμοποιηθεί μόνο 1 ml, αδειάζετε το περιεχόμενο μέχρις ότου η επιφάνεια του υγρού φθάσει στην ενδεικτική γραμμή.

Έναρξη της δράσης

Μετά από τη χορήγηση του Biosonide εναιωρήματος για εισπνοή με εκνεφωτή, η αναπνευστική λειτουργία μπορεί να βελτιωθεί μέσα σε 3 ημέρες από την έναρξη της

θεραπείας. Εν τούτοις, το μέγιστο θεραπευτικό αποτέλεσμα, μπορεί να επιτευχθεί σε 2 με 4 εβδομάδες ή περισσότερο μετά από την έναρξη της θεραπείας.

Ασθενείς μη εξαρτημένοι με από του στόματος χορηγούμενα κορτικοστεροειδή

Μετά από μία εφάπαξ δόση επιτυγχάνεται βελτίωση της πνευμονικής λειτουργίας μέσα σε λίγες ώρες. Ωστόσο, μετά από τη θεραπευτική χρήση από του στόματος εισπνεόμενης βουδεσονίδης μπορεί να περάσουν μερικές εβδομάδες μέχρις ότου επιτευχθεί το πλήρες αποτέλεσμα.

Σε ασθενείς με υπερέκκριση βλέννας στους βρόγχους μπορεί αρχικά να χορηγηθεί ένα βραχυχρόνιο (περίπου 2 εβδομάδων) πρόσθετο σχήμα κορτικοστεροειδών από το στόμα.

Ασθενείς εξαρτημένοι με από του στόματος χορηγούμενα κορτικοστεροειδή

Το Bionide επιτρέπει την αντικατάσταση ή τη σημαντική μείωση της δόσης των από του στόματος γλυκοκορτικοστεροειδών, ενώ διατηρεί τον έλεγχο του άσθματος. Κατά τη μεταφορά από του στόματος στεροειδών σε Bionide, ο ασθενής πρέπει να είναι σε σχετικά σταθερή φάση. Μια υψηλή δόση Bionide δίνεται στη συνέχεια, σε συνδυασμό με την δόση των από του στόματος στεροειδών που ήδη χρησιμοποιείται, για περίπου 10 ημέρες. Μετά από αυτό, η από του στόματος δόση στεροειδών πρέπει να μειώνεται σταδιακά (για παράδειγμα από 2,5 χιλιοστόγραμμα πρεδνιζολόνης ή το ισοδύναμο κάθε μήνα) στο χαμηλότερο δυνατό επίπεδο. Σε πολλές περιπτώσεις, είναι δυνατόν να υποκατασταθεί πλήρως το από του στόματος στεροειδές με Bionide. Για περισσότερες πληροφορίες σχετικά με την απόσυρση των κορτικοστεροειδών, βλ. παράγραφο 4.4.

Τρόπος χορήγησης

Το φάρμακο από το Bionide εναιώρημα για εισπνοή με εκνεφωτή κατανέμεται στους πνεύμονες καθώς ο ασθενής εισπνέει και γι' αυτό το λόγο είναι σημαντικό να συστηθεί στον ασθενή να εισπνέει δυνατά και βαθιά μέσω του εκνεφωτή.

Όταν συνταγογραφείται το Bionide εναιώρημα για εισπνοή με εκνεφωτή σε μικρά παιδιά είναι απαραίτητο να διασφαλιστεί ότι μπορούν να ακολουθήσουν τις οδηγίες χρήσης.

Το Bionide εναιώρημα για εισπνοή με εκνεφωτή θα πρέπει να χορηγείται με εκνεφωτή αερίου εφοδιασμένο με επιστόμιο ή κατάλληλη μάσκα προσώπου. Ο εκνεφωτής πρέπει να συνδέεται με συμπιεστή αέρος. Ο χρόνος εκνέφωσης και η απόδοση του φαρμάκου εξαρτώνται από την ταχύτητα ροής και τον όγκο πλήρωσης. Τυπικά, για να επιτευχθεί η μέγιστη απόδοση βουδεσονίδης απαιτείται συμπιεστής αέρος με επαρκή ροή συμπίεσης (5-8 l/λεπτό) και όγκο πλήρωσης 2-4 ml.

Είναι σημαντικό να συστηθεί στον ασθενή:

- Να διαβάζει προσεκτικά τις οδηγίες χρήσης που περιέχονται στο φύλλο οδηγιών χρήσης, το οποίο υπάρχει σε κάθε συσκευασία του εκνεφωτή (βλ. παράγραφο 6.6 Οδηγίες Χρήσης).
- Οι εκνεφωτές υπερήχων λόγω χαμηλής παροχής βουδεσονίδης δεν είναι κατάλληλοι για τη χορήγηση του εναιωρήματος Bionide για εισπνοή με εκνεφωτή και συνεπώς δεν συνιστώνται.
- Το Bionide εναιώρημα για εισπνοή με εκνεφωτή μπορεί να αναμιχθεί με φυσιολογικό ορό 0,9% και με διαλύματα για εκνεφωτή τερβουταλίνης, σαλβουταμόλης, φενοτερόλης, ακετυλοκυστεΐνης, χρωμογλυκικού νατρίου ή ιπρατροπίου. Το μίγμα πρέπει να χρησιμοποιηθεί μέσα σε 30 λεπτά.
- Να ξεπλένει καλά το στόμα του με νερό μετά την εισπνοή για να ελαχιστοποιηθεί ο κίνδυνος εμφάνισης στοματοφαρυγγικής μυκητίασης.
- Να πλένει το πρόσωπό του με νερό μετά από τη χρήση της μάσκας για να αποφευχθεί ερεθισμός του δέρματος του προσώπου.

- Ο εκνεφωτής θα πρέπει να καθαρίζεται και να συντηρείται προσεκτικά σύμφωνα με τις οδηγίες του κατασκευαστή.

4.3 Αντενδείξεις

Υπερευαίσθησία στη δραστική ουσία ή σε κάποιο από τα έκδοχα που αναφέρονται στην παράγραφο 6.1.

Τα κατωτέρω ισχύουν γενικώς για τα κορτικοειδή

Οι αντενδείξεις περιλαμβάνουν σημαντικό αριθμό νοσημάτων και παθολογικών καταστάσεων, όμως θα πρέπει πάντα να σταθμίζεται ο δυνητικός κίνδυνος σε σχέση με το προσδοκώμενο ευεργετικό θεραπευτικό αποτέλεσμα.

Οι σημαντικότερες από αυτές είναι: γαστροδωδεκαδακτυλικό έλκος, απλός οφθαλμικός έρπητας, γλαύκωμα, εκσεσημασμένη οστεοπόρωση, σακχαρώδης διαβήτης, ψυχώσεις, αμέσως πριν και μετά από προφυλακτικό εμβολιασμό, καρδιοπάθεια ή υπέρταση με συμφορητική καρδιακή ανεπάρκεια, συστηματική μυκητίαση, φυματίωση, βαριά νεφροπάθεια, λοιμώδη νοσήματα, αιμορραγική διάθεση.

4.4 Ειδικές προειδοποιήσεις και προφυλάξεις κατά τη χρήση

Εξαρτημένοι με από του στόματος χορηγούμενα κορτικοειδή ασθενείς

Κατά τη διάρκεια της μετάταξης, σε κάποιους ασθενείς μπορεί να εμφανιστούν συμπτώματα που σχετίζονται με τη διακοπή των από του στόματος χορηγούμενων κορτικοειδών π.χ. πόνος στις αρθρώσεις και/ή μυϊκός πόνος, ατονία και κατάθλιψη, ανεξάρτητα από τη συντήρηση ή ακόμη και τη βελτίωση της πνευμονικής λειτουργίας. Οι ασθενείς αυτοί θα πρέπει να προτρέπονται να συνεχίσουν τη θεραπεία με Biosonide εναιώρημα για εισπνοή με εκνεφωτή αρκεί να ελέγχονται τα κλινικά σημεία που σχετίζονται με την επινεφριδιακή ανεπάρκεια. Αν υπάρξει ένδειξη επινεφριδιακής ανεπάρκειας, θα πρέπει να γίνει σταδιακή αύξηση της δόσης των από του στόματος χορηγούμενων κορτικοειδών και στη συνέχεια να ακολουθήσει η διακοπή τους με πιο αργό ρυθμό. Στους υπό μετάταξη ασθενείς, κατά τη διάρκεια περιόδων σωματικής καταπόνησης ή μιας σοβαρής ασθματικής κρίσης, μπορεί να χρειαστεί να χορηγηθεί συμπληρωματική θεραπεία με κάποιο από του στόματος χορηγούμενο κορτικοειδές.

Κατά τη διάρκεια της μετάταξης από θεραπεία με από του στόματος χορηγούμενα κορτικοειδή σε Biosonide εναιώρημα για εισπνοή με εκνεφωτή αναμένεται μείωση της συστηματικής δράσης των στεροειδών, που μπορεί να έχει ως αποτέλεσμα την εμφάνιση αλλεργικών ή αρθριτικών συμπτωμάτων όπως ρινίτιδα, έκζεμα, μυϊκός πόνος και πόνος στις αρθρώσεις. Για την αντιμετώπιση αυτών των συμπτωμάτων θα πρέπει να εφαρμόζεται εξειδικευμένη θεραπεία.

Σε σπάνιες περιπτώσεις που εμφανίζονται συμπτώματα όπως κόπωση, κεφαλαλγία, ναυτία και έμετος, αυτά μπορούν να αποδοθούν σε ανεπαρκή επίδραση των γλυκοκορτικοστεροειδών. Στις περιπτώσεις αυτές, κάποιες φορές, είναι αναγκαία η παροδική αύξηση της δόσης των από του στόματος χορηγούμενων γλυκοκορτικοστεροειδών.

Χρειάζεται ιδιαίτερη προσοχή κατά την μετάταξη ασθενών από θεραπεία με από του στόματος στεροειδή, καθώς παραμένει ο κίνδυνος μειωμένης επινεφριδιακής λειτουργίας για μεγάλο χρονικό διάστημα. Σε αυτές τις περιπτώσεις, θα πρέπει να παρακολουθείται τακτικά η λειτουργία του άξονα Υποθαλάμου-Υπόφυσης-Επινεφριδίων.

Ασθενείς στους οποίους απαιτείται υψηλής δόσης επείγουσα θεραπεία με κορτικοστεροειδή ή παρατεταμένη θεραπεία στην υψηλότερη συνιστώμενη δόση εισπνεόμενων κορτικοστεροειδών μπορεί επίσης να βρίσκονται σε κίνδυνο διαταραχής της λειτουργίας των επινεφριδίων. Αυτοί οι ασθενείς μπορεί να εμφανίσουν συμπτώματα και σημεία

επινεφριδιακής ανεπάρκειας όταν υποβληθούν σε έντονο stress. Επιπρόσθετη κάλυψη με κορτικοστεροειδή από το στόμα θα πρέπει να ληφθεί υπόψη κατά τη διάρκεια περιόδων άγχους ή σε επιλεκτικές χειρουργικές επεμβάσεις. Αυτοί οι ασθενείς θα πρέπει να καθοδηγούνται να αναφέρουν στους επαγγελματίες υγείας ότι λαμβάνουν στεροειδή σε περίπτωση ανάγκης. Η θεραπεία με επιπρόσθετα συστηματικά στεροειδή ή με το Biosonide δεν θα πρέπει να διακόπτεται απότομα.

Είναι πιθανή η εμφάνιση συστηματικών επιδράσεων μετά τη χρήση κάποιου εισπνεόμενου κορτικοστεροειδούς, ιδιαίτερα κατά τη συνταγογράφηση υψηλών δόσεων για μεγάλες χρονικές περιόδους. Η εμφάνιση αυτών των επιδράσεων είναι πολύ λιγότερο πιθανή με την εισπνεόμενη θεραπεία, παρά με τα από του στόματος χορηγούμενα κορτικοστεροειδή και μπορεί να ποικίλει ανά ασθενή και μεταξύ διαφορετικών σκευασμάτων που περιέχουν κορτικοστεροειδή. Οι πιθανές συστηματικές επιδράσεις περιλαμβάνουν σύνδρομο Cushing, χαρακτηριστικά συνδρόμου Cushing, καταστολή των επινεφριδίων, καθυστέρηση της ανάπτυξης στα παιδιά και τους εφήβους, καταρράκτη, γλαύκωμα και πιο σπάνια μπορεί να εμφανισθεί μια σειρά από ψυχολογικές επιδράσεις και επιδράσεις στη συμπεριφορά που περιλαμβάνουν ψυχοκινητική υπερδραστηριότητα, διαταραχές ύπνου, ανησυχία, κατάθλιψη ή επιθετικότητα (κυρίως στα παιδιά).

Είναι σημαντικό, συνεπώς, η δόση του εισπνεόμενου κορτικοστεροειδούς να ρυθμίζεται στη μικρότερη δόση, στην οποία διατηρείται ο αποτελεσματικός έλεγχος του άσθματος.

Οι οξείες εξάρσεις του άσθματος μπορεί να χρειασθούν αύξηση της δόσης του Biosonide εναιωρήματος για εισπνοή με εκνεφωτή ή επιπρόσθετη θεραπεία με από του στόματος κορτικοειδή ή/και αντιβιοτική αγωγή για μικρή διάρκεια θεραπείας, σε περίπτωση λοίμωξης. Θα πρέπει να συστήνεται στους ασθενείς να χρησιμοποιούν ένα βραχείας δράσης εισπνεόμενο βρογχοδιασταλτικό ως θεραπεία διάσωσης για την ανακούφιση των συμπτωμάτων του άσθματος κατά την οξεία φάση..

Το Biosonide εναιώρημα για εισπνοή με εκνεφωτή δεν προορίζεται για άμεση ανακούφιση των οξέων επεισοδίων του άσθματος, όπου απαιτείται η χορήγηση ενός εισπνεόμενου βρογχοδιασταλτικού βραχείας δράσης.

Εάν οι ασθενείς θεωρούν αναποτελεσματική τη θεραπεία με το βραχείας δράσης βρογχοδιασταλτικό ή χρειάζονται περισσότερες εισπνοές από ότι συνήθως, θα πρέπει να αναζητήσουν την συμβουλή του ιατρού τους. Σε αυτή την περίπτωση, θα πρέπει να εξεταστεί το ενδεχόμενο αύξησης της δόσης της θεραπείας τους, για παράδειγμα αύξηση της δόσης της εισπνεόμενης βουδεσονίδης ή προσθήκη ενός μακράς δράσης β-αγωνιστή, ή η χορήγηση από του στόματος γλυκοκορτικοστεροειδούς.

Η χορήγηση του φαρμάκου χρειάζεται ιδιαίτερη προσοχή σε ασθενείς με ενεργή ή λανθάνουσα πνευμονική φυματίωση και σε ασθενείς με μυκητιασικής ή ιογενούς αιτιολογίας λοιμώξεις των αεραγωγών. Αν παρουσιαστεί ιογενής λοίμωξη του ανώτερου αναπνευστικού, ο ασθενής θα πρέπει να εξακολουθήσει την τακτική αντιασθματική του θεραπεία. Σε άτομα για τα οποία είναι γνωστό ότι εμφανίζουν ταχεία επιδείνωση του άσθματος κατά τη διάρκεια ιογενούς λοίμωξης του αναπνευστικού, θα πρέπει να τίθεται θέμα χορήγησης από του στόματος κορτικοειδούς για βραχύ διάστημα.

Κλινικές μελέτες με βουδεσονίδη χορηγούμενη μέσω εισπνευστικής συσκευής ξηράς κόνεως και pMDI έχουν δείξει ότι οι ιογενείς λοιμώξεις του ανώτερου αναπνευστικού προκαλούν σημαντικά λιγότερα προβλήματα σε ασθενείς που είναι σε κανονική αγωγή με τοπικά χορηγούμενα γλυκοκορτικοστεροειδή.

Κατά τη διάρκεια της θεραπείας με εισπνεόμενα κορτικοστεροειδή μπορεί να συμβεί καντιντίαση του στόματος. Αυτή η μόλυνση μπορεί να απαιτεί κατάλληλη αντιμυκητιασική θεραπεία και σε κάποιους ασθενείς μπορεί να κριθεί απαραίτητη η διακοπή της θεραπείας (βλέπε επίσης παράγραφο 4.2).

Για να ελαχιστοποιηθούν οι πιθανότητες εμφάνισης στοματοφαρυγγικής μυκητιάσης ο ασθενής, κάθε φορά μετά τη λήψη της δόσης, θα πρέπει να ξεπλένει καλά το στόμα του με νερό.

Για να αποφευχθεί ερεθισμός του δέρματος του προσώπου, αυτό πρέπει να ξεπλένεται με νερό μετά από τη χρήση της μάσκας προσώπου.

Ο θάλαμος του εκνεφωτή θα πρέπει να καθαρίζεται μετά από κάθε χορήγηση (βλ. παράγραφο 6.6).

Όπως και με άλλες εισπνεόμενες θεραπείες μπορεί να συμβεί παράδοξος βρογχόσπασμος με άμεση επιδείνωση του συριγμού μετά τη χορήγηση. Εάν αυτό συμβεί, η θεραπεία με εισπνεόμενη βουδεσονίδη πρέπει να διακοπεί αμέσως, ο ασθενής πρέπει να αξιολογηθεί και να ξεκινήσει εναλλακτική θεραπεία εάν είναι απαραίτητο.

Ηπατική δυσλειτουργία

Η μειωμένη ηπατική λειτουργία επηρεάζει την απέκκριση των κορτικοστεροειδών, προκαλώντας μικρότερο ρυθμό απέκκρισης και μεγαλύτερη συστηματική έκθεση. Θα πρέπει να βρίσκεστε σε εγρήγορση για πιθανές συστηματικές ανεπιθύμητες ενέργειες.

Η μειωμένη ηπατική λειτουργία επηρεάζει τον μεταβολισμό των κορτικοστεροειδών. Η φαρμακοκινητική της βουδεσονίδης μετά από ενδοφλέβια χορήγηση είναι ωστόσο παρόμοια σε κίρρωτικούς ασθενείς και σε υγιή άτομα. Αυξημένη συστηματική διαθεσιμότητα της βουδεσονίδης παρατηρήθηκε μετά από χορήγηση από το στόμα σε ασθενείς με μειωμένη ηπατική λειτουργία, λόγω του μειωμένου μεταβολισμού πρώτης διόδου. Δεν είναι γνωστή η σημασία του γεγονότος αυτού για τη θεραπεία με το Biosonide εναιώρημα για εισπνοή με εκνεφωτή, καθώς δεν υπάρχουν αντίστοιχα δεδομένα για την εισπνεόμενη βουδεσονίδη, και επίσης μετά από εισπνοή μιας δόσης η συνεισφορά της από του στόματος ποσότητας της βουδεσονίδης υπό μορφή εναιωρήματος για εισπνοή με εκνεφωτή, στη συστηματική διαθεσιμότητα είναι πολύ μικρή. Ωστόσο αυτό μπορεί να είναι κλινικά σημαντικό σε ασθενείς με σοβαρή βλάβη της ηπατικής λειτουργίας, καθώς είναι πιθανή η αύξηση στα επίπεδα του πλάσματος και κατ' επέκταση αυξημένος κίνδυνος συστηματικών ανεπιθύμητων ενεργειών.

Η ταυτόχρονη θεραπεία με αναστολείς του CYP3A, π.χ. ιτραконаζόλη, κετοконаζόλη, αναστολείς της HIV πρωτεάσης και προϊόντα που περιέχουν κομπισιστάτη, αναμένεται να αυξήσει τον κίνδυνο των συστηματικών ανεπιθύμητων ενεργειών. Ο συνδυασμός θα πρέπει να αποφεύγεται, εκτός εάν το όφελος υπερτερεί του αυξημένου κινδύνου συστηματικών ανεπιθύμητων ενεργειών από τα κορτικοστεροειδή και σε αυτή την περίπτωση οι ασθενείς παρακολουθούνται για συστηματικές επιδράσεις από τα κορτικοστεροειδή. Αυτό έχει μικρή κλινική σημασία σε βραχυπρόθεσμες θεραπείες (1-2 εβδομάδων) με ιτραконаζόλη, κετοконаζόλη ή άλλους ισχυρούς αναστολείς του CYP3A, αλλά πρέπει να λαμβάνεται υπόψη σε μακροχρόνιες θεραπείες. Θα πρέπει να εξεταστεί επίσης το ενδεχόμενο μείωσης της δόσης της βουδεσονίδης (βλέπε παράγραφο 4.5).

Πνευμονία σε ασθενείς με ΧΑΠ

Αύξηση στη συχνότητα εμφάνισης πνευμονίας, συμπεριλαμβανομένης της πνευμονίας που απαιτεί νοσηλεία, έχει παρατηρηθεί σε ασθενείς με ΧΑΠ που λαμβάνουν εισπνεόμενα κορτικοστεροειδή. Υπάρχουν κάποιες ενδείξεις αυξημένου κινδύνου πνευμονίας με την αύξηση της δόσης των στεροειδών, αλλά αυτό δεν έχει αποδειχθεί με βεβαιότητα σε όλες τις μελέτες.

Δεν υπάρχουν οριστικές κλινικές ενδείξεις για διαφορές ως προς το μέγεθος του κινδύνου ανάπτυξης πνευμονίας μεταξύ των διαφόρων προϊόντων εισπνεόμενων κορτικοστεροειδών.

Οι γιατροί θα πρέπει να παραμένουν σε εγρήγορση για πιθανή ανάπτυξη πνευμονίας σε ασθενείς με ΧΑΠ καθώς τα κλινικά χαρακτηριστικά αυτών των λοιμώξεων επικαλύπτονται με τα συμπτώματα των παροξύνσεων της ΧΑΠ.

Οι παράγοντες κινδύνου για πνευμονία σε ασθενείς με ΧΑΠ περιλαμβάνουν το κάπνισμα, τη μεγαλύτερη ηλικία, το χαμηλό δείκτη μάζας σώματος (ΔΜΣ) και τη σοβαρή ΧΑΠ.

Οπτική διαταραχή

Ενδέχεται να αναφερθεί οπτική διαταραχή με τη συστηματική και τοπική χρήση κορτικοστεροειδών. Εάν ένας ασθενής παρουσιάζει συμπτώματα, όπως θολή όραση ή άλλες οπτικές διαταραχές, τότε θα πρέπει να εξετάζεται το ενδεχόμενο παραπομπής του ασθενούς σε οφθαλμίατρο για την αξιολόγηση των πιθανών αιτιών που ενδέχεται να περιλαμβάνουν καταρράκτη, γλαύκωμα ή σπάνιες ασθένειες, όπως κεντρική ορώδης χοριοαμφιβληστροειδοπάθεια (ΚΟΧΑ) και που έχουν αναφερθεί μετά τη χρήση συστηματικών και τοπικών κορτικοστεροειδών.

Παιδιατρικός πληθυσμός

Επίδραση στην ανάπτυξη

Συνιστάται να παρακολουθείται τακτικά το ύψος των παιδιών που λαμβάνουν μακροχρόνια θεραπεία με εισπνεόμενα κορτικοστεροειδή. Εάν η ανάπτυξη επιβραδύνεται, η θεραπεία θα πρέπει να αξιολογηθεί εκ νέου με στόχο τη μείωση της δόσης του εισπνεόμενου κορτικοστεροειδούς. Τα οφέλη της θεραπείας με κορτικοστεροειδή και ο πιθανός κίνδυνος καταστολής της ανάπτυξης πρέπει να σταθμιστούν προσεκτικά. Επιπλέον, θα πρέπει να εξετασθεί η παραπομπή του ασθενή σε ειδικό για το αναπνευστικό σύστημα παιδίατρο.

Ασθενείς υπό ανοσοκατασταλτική θεραπεία

Τα παιδιά υπό ανοσοκατασταλτική θεραπεία είναι πιο επιρρεπή σε λοιμώξεις απ' ό,τι τα υγιή. Για παράδειγμα, νοσήματα όπως η ανεμοβλογιά ή η ιλαρά μπορεί να έχουν σοβαρότερη ή και θανατηφόρα πορεία σε παιδιά υπό ανοσοκαταστολή με γλυκοκορτικοστεροειδή. Στα παιδιά αυτά ή σε ενήλικες που δεν έχουν ανοσία σ' αυτά τα νοσήματα, θα πρέπει ν' αποφεύγεται με ιδιαίτερη προσοχή τυχόν έκθεσή τους. Σε περίπτωση που εκτεθούν σε μόλυνση, μπορεί να θεωρηθεί ενδεδειγμένη η ενδοφλέβια χορήγηση ανοσοσφαιρίνης έναντι της ανεμοβλογιάς/ζωστήρα ή ανοσοσφαιρίνης συλλεγμένης από πολλά άτομα. Σε περίπτωση εμφάνισης ανεμοβλογιάς μπορεί να τεθεί θέμα θεραπείας με αντιϊκά.

Τα κατωτέρω ισχύουν γενικώς για τα κορτικοειδή

Η μακροχρόνια χορήγηση γλυκοκορτικοειδών οδηγεί, όπως προαναφέρθηκε σε καταστολή του άξονα Υποθάλαμος – Υπόφυση - Επινεφρίδια (ΥΥΕ), δηλαδή σε αναστολή της φλοιο-επινεφριδιακής λειτουργίας. Ο βαθμός της αναστολής αυτής εξαρτάται από τη δόση, την ισχύ του χορηγούμενου κορτικοστεροειδούς, τη συχνότητα και τον χρόνο χορήγησης του στη διάρκεια του 24ωρου, την ημιπερίοδο ζωής του στους ιστούς και την συνολική χρονική διάρκεια της θεραπείας. Σημειώνεται ότι η κατασταλτική ενέργεια των γλυκοκορτικοειδών στον άξονα ΥΥΕ είναι εντονότερη και πιο παρατεταμένη όταν χορηγούνται τις νυκτερινές ώρες. Σε φυσιολογικά άτομα δόση 1 mg δεξαμεθαζόνης χορηγούμενης τη νύχτα αναστέλλει την έκκριση της φλοιοεπινεφριδιοτρόπου ορμόνης της υπόφυσης για 24 ώρες. Αιφνίδια ή απότομη μείωση της δόσης των γλυκοκορτικοειδών ενδέχεται να προκαλέσει “σύνδρομο στέρησης” που χαρακτηρίζεται από οξεία φλοιοεπινεφριδική ανεπάρκεια με μυϊκή αδυναμία, υπόταση, υπογλυκαιμία, ναυτία, εμέτους, ανησυχία, μυαλγίες, αρθραλγίες.

4.5 Αλληλεπιδράσεις με άλλα φαρμακευτικά προϊόντα και άλλες μορφές αλληλεπίδρασης

Ο μεταβολισμός της βουδεσονίδης γίνεται κυρίως από το CYP3A, μια υποομάδα του κυτοχρώματος P450. Οι αναστολές αυτού του ενζύμου, π.χ. η ιτρακοναζόλη, η κετοκοναζόλη, οι αναστολές της HIV πρωτεάσης ή η κομπισιστάτη, μπορούν επομένως να αυξήσουν τη συστηματική έκθεση στη βουδεσονίδα (βλέπε παράγραφο 4.4 και 5.2). Ο συνδυασμός του Biosonide με ισχυρούς αναστολές του CYP3A θα πρέπει να αποφεύγεται, εκτός εάν το όφελος υπερτερεί του αυξημένου κινδύνου συστηματικών ανεπιθύμητων ενεργειών από τα κορτικοστεροειδή και σε αυτή την περίπτωση οι ασθενείς θα πρέπει να παρακολουθούνται για συστηματικές επιδράσεις από τα κορτικοστεροειδή. Εάν το Biosonide συγχωρηγείται με αντιμυκητιασικά (όπως η ιτρακοναζόλη και η κετοκοναζόλη) το χρονικό διάστημα μεταξύ των θεραπειών πρέπει να είναι όσο το δυνατόν μεγαλύτερο. Μπορεί να εξετασθεί το ενδεχόμενο μείωσης της δόσης της βουδεσονίδης.

Περιορισμένα δεδομένα για αυτή την αλληλεπίδραση με υψηλές δόσεις εισπνεόμενης βουδεσονίδης, δείχνουν ότι μπορεί να προκύψουν αξιοσημείωτες αυξήσεις στα επίπεδα του πλάσματος (κατά μέσο όρο κατά τέσσερις φορές), εάν η ιτρακοναζόλη, 200 mg μία φορά ημερησίως, χορηγηθεί ταυτόχρονα με εισπνεόμενη βουδεσονίδα (εφάπαξ δόση 1.000 μg).

Σε γυναίκες που λάμβαναν οιστρογόνα και αντισυλληπτικά στεροειδή έχουν παρατηρηθεί αυξημένες συγκεντρώσεις στο πλάσμα και ενισχυμένες επιδράσεις των κορτικοστεροειδών, αλλά δεν έχουν παρατηρηθεί επιδράσεις με τη βουδεσονίδα και την ταυτόχρονη λήψη συνδυασμού χαμηλής δόσης από του στόματος αντισυλληπτικών.

Επειδή η λειτουργία των επινεφριδίων μπορεί να κατασταλεί, το τεστ διέγερσης με ACTH για τη διάγνωση της υποφυσιακής ανεπάρκειας μπορεί να δείξει ψευδή αποτελέσματα (χαμηλές τιμές).

Παιδιατρικός πληθυσμός

Μελέτες αλληλεπιδράσεων έχουν διεξαχθεί μόνο σε ενήλικες.

Τα κατωτέρω ισχύουν γενικώς για τα κορτικοειδή

Με φαινοτοΐνη, φαινοβαρβιτάλη, εφεδρίνη και ριφαμπικίνη μειώνεται η δραστηριότητά τους. Το οινόπνευμα και τα μη στερινοειδή αντιφλεγμονώδη ενισχύουν την ελκογόνο δράση τους. Με καλιοπενικά διουρητικά ενισχύεται η υποκαλιαιμία, ενώ με δακτυλίτιδα αυξάνει ο κίνδυνος τοξικού δακτυλιδισμού (λόγω υποκαλιαιμίας). Μειώνουν ή ενισχύουν τη δράση των κουμαρινικών αντιπηκτικών. Με ινσουλίνη ή αντιδιαβητικά από του στόματος απαιτείται αύξηση των δόσεων τους.

4.6 Γονιμότητα, κύηση και γαλουχία

Κύηση

Τα περισσότερα αποτελέσματα από προοπτικές επιδημιολογικές μελέτες και από την εμπειρία που αποκτήθηκε μετά την κυκλοφορία του προϊόντος σε παγκόσμιο επίπεδο δεν ήταν σε θέση να επιβεβαιώσουν αυξημένο κίνδυνο ανεπιθύμητων ενεργειών για το έμβρυο και το νεογνό από τη χρήση της εισπνεόμενης βουδεσονίδης κατά τη διάρκεια της κύησης. Μελέτες σε πειραματόζωα έχουν δείξει ότι τα γλυκοκορτικοστεροειδή προκαλούν δυσπλασίες (βλ. παράγραφο 5.3). Αυτό δεν είναι πιθανόν να έχει σχέση με τη χορήγηση των συνιστώμενων δόσεων στους ανθρώπους, ωστόσο η θεραπεία με την εισπνεόμενη βουδεσονίδα πρέπει να αξιολογείται τακτικά και να διατηρείται στη χαμηλότερη αποτελεσματική δόση. Είναι σημαντικό τόσο για το έμβρυο όσο και για τη μητέρα να ακολουθούν κατάλληλη θεραπεία του άσθματος κατά τη διάρκεια της κύησης. Όπως και με άλλα φάρμακα που χορηγούνται κατά τη διάρκεια της κύησης, το όφελος χορήγησης της βουδεσονίδης για τη μητέρα πρέπει να εκτιμάται έναντι των κινδύνων για το βρέφος.

Αν κατά τη διάρκεια της κύησης η θεραπεία με γλυκοκορτικοστεροειδή κριθεί ως αναπόφευκτη, προτιμώνται τα εισπνεόμενα, λόγω της ασθενέστερης συστηματικής τους δράσης συγκριτικά με ισοδύναμες αντιασθματικές δόσεις των γλυκοκορτικοστεροειδών χορηγούμενων από το στόμα χορηγούμενων που απαιτούνται για την επίτευξη παρόμοιας δράσης στους πνεύμονες.

Θηλασμός

Η βουδεσονίδη απεκκρίνεται στο μητρικό γάλα. Ωστόσο, όταν το Biosonide εναιώρημα για εισπνοή με εκνεφωτή χορηγείται σε θεραπευτικές δόσεις δεν αναμένονται επιδράσεις στα παιδιά που θηλάζουν. Το Biosonide εναιώρημα για εισπνοή με εκνεφωτή μπορεί να χρησιμοποιηθεί κατά τη διάρκεια του θηλασμού.

Όπως και με άλλα φάρμακα που χορηγούνται κατά τη διάρκεια της γαλουχίας, το όφελος χορήγησης της βουδεσονίδης για τη μητέρα πρέπει να εκτιμάται έναντι των κινδύνων για το βρέφος.

Η θεραπεία συντήρησης με εισπνεόμενη βουδεσονίδη (200 ή 400 μg δύο φορές ημερησίως) σε ασθματικές θηλάζουσες γυναίκες οδηγεί σε αμελητέα συστηματική έκθεση στη βουδεσονίδη των βρεφών που θηλάζουν.

Σε μία μελέτη φαρμακοκινητικής, η εκτιμώμενη ημερήσια δόση στα νεογνά ήταν 0,3% της ημερήσιας μητρικής δόσης και για τα δύο επίπεδα δόσεων, και η μέση συγκέντρωση στο πλάσμα σε βρέφη εκτιμάται ότι είναι 1/600 των συγκεντρώσεων που παρατηρήθηκαν στο πλάσμα της μητέρας, υποθέτοντας πλήρη από του στόματος βιοδιαθεσιμότητα στα βρέφη. Οι συγκεντρώσεις βουδεσονίδης σε δείγματα πλάσματος βρεφών ήταν όλες κάτω από το όριο του ποσοτικού προσδιορισμού.

Με βάση τα δεδομένα από εισπνεόμενη βουδεσονίδη και το γεγονός ότι η βουδεσονίδη εμφανίζει γραμμικές φαρμακοκινητικές ιδιότητες εντός του θεραπευτικού δοσολογικού μεσοδιαστήματος μετά την ρινική, την εισπνεόμενη, την από του στόματος και την ορθική χορήγηση, σε θεραπευτικές δόσεις βουδεσονίδης, η έκθεση του παιδιού που θηλάζει αναμένεται να είναι χαμηλή.

4.7 Επιδράσεις στην ικανότητα οδήγησης και χειρισμού μηχανημάτων

Το Biosonide εναιώρημα για εισπνοή με εκνεφωτή δεν έχει καμία γνωστή επίδραση στην ικανότητα οδήγησης και χειρισμού μηχανημάτων.

Ωστόσο, τα κορτικοστεροειδή μπορεί σπάνια να προκαλέσουν θολή όραση. Επομένως, θα πρέπει να συνιστάται προσοχή στους ασθενείς για τη συμμετοχή σε δραστηριότητες όπως η οδήγηση αυτοκινήτου ή η λειτουργία μηχανημάτων, έως ότου διαπιστώσουν τη δική τους ανταπόκριση στο φάρμακο.

4.8 Ανεπιθύμητες ενέργειες

Οι ακόλουθοι ορισμοί ισχύουν για τη συχνότητα των ανεπιθύμητων ενεργειών:

Οι συχνότητες ορίζονται ως: πολύ συχνές ($\geq 1/10$), συχνές ($\geq 1/100$ έως $<1/10$), όχι συχνές ($\geq 1/1.000$ έως $<1/100$), σπάνιες ($\geq 1/10.000$ έως $<1/1.000$), πολύ σπάνιες ($<1/10.000$) και μη γνωστές (δεν μπορεί να εκτιμηθεί με βάση τα διαθέσιμα δεδομένα).

Πίνακας Ανεπιθύμητων Ενεργειών κατά κατηγορία Οργανικού Συστήματος και Συχνότητα

Κατηγορία Οργανικού Συστήματος	Συχνότητα	Ανεπιθύμητες ενέργειες
Λοιμώξεις και παρασιτώσεις	Συχνές	Καντιντίαση του στοματοφάρυγγα Πνευμονία (σε ασθενείς με ΧΑΠ)
Διαταραχές του ανοσοποιητικού συστήματος	Σπάνιες	Άμεσες και όψιμες αντιδράσεις υπερευαισθησίας*, συμπεριλαμβανομένου του εξανθήματος, της δερματίτιδας εξ επαφής, της κνίδωσης, του αγγειοοιδήματος και των αναφυλακτικών αντιδράσεων
Διαταραχές του ενδοκρινικού συστήματος	Σπάνιες	Σημάδια και συμπτώματα συστηματικών επιδράσεων των κορτικοστεροειδών, συμπεριλαμβανομένης της καταστολής των επινεφριδίων και της καθυστερημένης ανάπτυξης**
Διαταραχές του νευρικού συστήματος	Όχι συχνές	Τρόμος***
Οφθαλμικές διαταραχές	Όχι συχνές	Καταρράκτης Όραση, θολή (βλ. επίσης παράγραφο 4.4)
	Μη γνωστές	Γλαύκωμα
Ψυχιατρικές διαταραχές	Όχι συχνές	Άγχος Κατάθλιψη
	Σπάνιες	Ψυχοκινητική υπερδραστηριότητα Διαταραχές ύπνου Επιθετικότητα Διαταραχές της συμπεριφοράς (κυρίως στα παιδιά)
Διαταραχές του αναπνευστικού συστήματος, του θώρακα και του μεσοθωρακίου	Συχνές	Βήχας Βράγχος φωνής Ερεθισμός του λαιμού
	Σπάνιες	Βρογχόσπασμος Δυσφωνία,

		Βράγχος φωνής (παιδιατρικός πληθυσμός)****
Διαταραχές του δέρματος και του υποδόριου ιστού	Σπάνιες	Μώλωπες
Διαταραχές του μυοσκελετικού συστήματος και του συνδετικού ιστού	Όχι συχνές	Μυϊκός σπασμός

* βλ. παρακάτω «Περιγραφή επιλεγμένων ανεπιθύμητων ενεργειών» για τον ερεθισμό του δέρματος του προσώπου

** Ανατρέξτε στον Παιδιατρικό πληθυσμό, παρακάτω

*** με βάση τη συχνότητα που αναφέρθηκε κατά τις κλινικές μελέτες

****Σπάνια στον παιδιατρικό πληθυσμό

Περιστασιακά, σημεία ή συμπτώματα ανεπιθύμητων ενεργειών των συστηματικών γλυκοκορτικοστεροειδών ενδέχεται να παρουσιαστούν με εισπνεόμενα γλυκοκορτικοστεροειδή, πιθανώς ανάλογα με τη δόση, το χρόνο έκθεσης, την ταυτόχρονη και προηγούμενη έκθεση σε κορτικοστεροειδή και την ατομική ευαισθησία (βλ. παράγραφο 4.4).

Υπάρχει αυξημένος κίνδυνος πνευμονίας σε νεοδιαγνωσθέντες ασθενείς με ΧΑΠ που ξεκινούν θεραπεία με εισπνεόμενα κορτικοστεροειδή.

Περιγραφή επιλεγμένων ανεπιθύμητων ενεργειών

Σε μελέτες ελεγχόμενες με εικονικό φάρμακο, ο καταρράκτης αναφέρθηκε επίσης με συχνότητα «όχι συχνή» στην ομάδα του εικονικού φαρμάκου.

Συγκεντρώθηκαν τα δεδομένα από κλινικές δοκιμές με 13.119 ασθενείς υπό εισπνεόμενη βουδεσονίδη και 7.278 ασθενείς υπό εικονικό φάρμακο. Η συχνότητα του άγχους ήταν 0,52% με εισπνεόμενη βουδεσονίδη και 0,63% με εικονικό φάρμακο, η συχνότητα της κατάθλιψης ήταν 0,67% με εισπνεόμενη βουδεσονίδη και 1,15% με εικονικό φάρμακο.

Σε ορισμένες περιπτώσεις έχει αναφερθεί ερεθισμός του δέρματος του προσώπου, ως παράδειγμα αντίδρασης υπερευαισθησίας, όταν χρησιμοποιείται ο εκνεφωτής με μάσκα προσώπου. Για να προληφθεί ο ερεθισμός, το δέρμα του προσώπου θα πρέπει να πλένεται μετά από τη χρήση της μάσκας.

Η καντιντίαση του στοματοφάρυγγα οφείλεται σε εναπόθεση φαρμάκου. Συνστήνεται στους ασθενείς να ξεπλένουν το στόμα τους με νερό μετά από κάθε χορήγηση με σκοπό την μείωση του κινδύνου εμφάνισης αυτής.

Όπως και με άλλες εισπνεόμενες θεραπείες μπορεί να εμφανιστεί πολύ σπάνια παράδοξος βρογχόσπασμος (βλέπε παράγραφο 4.4).

Παιδιατρικός πληθυσμός

Λόγω του κινδύνου της επιβράδυνσης της ανάπτυξης στον παιδιατρικό πληθυσμό, η ανάπτυξη πρέπει να παρακολουθείται όπως περιγράφεται στην παράγραφο 4.4.

Τα κατωτέρω ισχύουν γενικώς για τα κορτικοειδή

Τόσο τα φυσικά γλυκοκορτικοστεροειδή, όσο και τα συνθετικά τους παράγωγα σε ισοδύναμες δόσεις έχουν ισόβαθμες ανεπιθύμητες ενέργειες. Έτσι η μακροχρόνια κυρίως χορήγηση μπορεί να οδηγήσει σε σημαντικές ανεπιθύμητες ενέργειες από τις οποίες οι κυριότερες είναι: ιατρογενές σύνδρομο Cushing, κατακράτηση νατρίου και ύδατος, υποκαλιαιμία, υπέρταση, αρνητικό ισοζύγιο αζώτου και ασβεστίου με οστεοπόρωση, πεπτικό έλκος, ψυχωσικές εκδηλώσεις, (νευρική, ανησυχία, κατάθλιψη), αύξηση ενδοφθάλμιας πίεσης και γλαύκωμα, καταρράκτης, ευαισθησία στις λοιμώξεις και εξάπλωση μικροβιακών φλεγμονών,

αναστολή σωματικής ανάπτυξης στα παιδιά, καλοήθης ενδοκρανιακή υπέρταση, απορύθμιση σακχαρώδη διαβήτη, αναστολή της φλοιοεπινεφριδικής λειτουργίας, συγκάλυψη οξείας χειρουργικής κοιλίας (αθόρυβη περιτονίτιδα σε περιπτώσεις διάτρησης).

Αναφορά πιθανολογούμενων ανεπιθύμητων ενεργειών

Η αναφορά πιθανολογούμενων ανεπιθύμητων ενεργειών μετά από τη χορήγηση άδειας κυκλοφορίας του φαρμακευτικού προϊόντος είναι σημαντική. Επιτρέπει τη συνεχή παρακολούθηση της σχέσης οφέλους-κινδύνου του φαρμακευτικού προϊόντος. Ζητείται από τους επαγγελματίες υγείας να αναφέρουν οποιοσδήποτε πιθανολογούμενες ανεπιθύμητες ενέργειες στον Εθνικό Οργανισμό Φαρμάκων, Μεσογείων 284, 15562 Χολαργός, Αθήνα, Τηλ: 213 2040380/337, Φαξ: 210 6549585, Ιστότοπος: <http://www.eof.gr>.

4.9 Υπερδοσολογία

Συμπτώματα

Γενικά, δεν αποτελεί κλινικό πρόβλημα η οξεία υπερδοσολογία με το Biosonide εναιώρημα για εισπνοή με εκνεφωτή, ακόμα και με πολύ μεγάλες δόσεις.

Η μοναδική επιβλαβής επίδραση που μπορεί να εμφανιστεί μετά από εισπνοή μεγάλης ποσότητας βουδεσονίδης σε μικρό χρονικό διάστημα είναι η καταστολή της λειτουργίας του άξονα υποθάλαμου-υπόφυσης-επινεφριδίων.

Το Biosonide εναιώρημα για εισπνοή με εκνεφωτή περιέχει 0,1 mg/ml αιθυλενοδιαμινοτετραοξικό δινάτριο άλας, το οποίο έχει δείξει ότι προκαλεί βρογχόσπασμο σε επίπεδα άνω του 1,2 mg/ml.

Αντιμετώπιση

Δεν είναι απαραίτητη η αναγκαία λήψη μέτρων. Η θεραπεία με Biosonide πρέπει να συνεχιστεί στη συνιστώμενη δόση για τον έλεγχο του άσθματος.

5. ΦΑΡΜΑΚΟΛΟΓΙΚΕΣ ΙΔΙΟΤΗΤΕΣ

5.1 Φαρμακοδυναμικές ιδιότητες

Φαρμακοθεραπευτική κατηγορία: Άλλα αντιασθματικά, εισπνεόμενα γλυκοκορτικοστεροειδή.
Κωδικός ATC: R03B A02

Η βουδεσονίδη είναι γλυκοκορτικοστεροειδές με ισχυρή τοπική αντιφλεγμονώδη δράση, με χαμηλότερη συχνότητα και σοβαρότητα ανεπιθύμητων ενεργειών από εκείνες που παρατηρούνται με τα από του στόματος κορτικοστεροειδή.

Τοπική αντιφλεγμονώδης δράση

Ο ακριβής μηχανισμός δράσης των γλυκοκορτικοειδών στη θεραπεία του άσθματος και της χρόνιας αποφρακτικής πνευμονοπάθειας δεν είναι πλήρως κατανοητός. Οι αντιφλεγμονώδεις δράσεις, όπως η αναστολή της απελευθέρωσης των μεσολαβητών της φλεγμονής και η αναστολή της ανοσολογικής απάντησης που υποκινείται από την μεσολάβηση των κυτοκινών, είναι πιθανόν σημαντικές.

Η ενδογενής δραστηριότητα της βουδεσονίδης, μετρούμενη σαν βαθμός χημικής συγγένειας με τους υποδοχείς των γλυκοκορτικοειδών, είναι περίπου 15 φορές υψηλότερη από εκείνη της πρεδνιζολόνης.

Μία κλινική μελέτη σε ασθματικούς ασθενείς που συνέκρινε την εισπνεόμενη και συστηματικά χορηγούμενη βουδεσονίδη με εικονικό φάρμακο έδειξε στατιστικά σημαντική αποτελεσματικότητα της εισπνεόμενης βουδεσονίδης και όχι της συστηματικά χορηγούμενης. Έτσι το θεραπευτικό αποτέλεσμα που επιτυγχάνεται όταν χορηγούνται οι συνήθεις δόσεις

εισπνεόμενης βουδεσονίδης, εξηγείται κυρίως από την απ' ευθείας δράση τους στο αναπνευστικό σύστημα.

Η βουδεσονίδα έδειξε αντιαναφυλακτική και αντιφλεγμονώδη δράση σε μελέτες πρόκλησης επί πειραματόζωων και ασθενών διάρκειας τεσσάρων εβδομάδων, οι οποίες εκδηλώθηκαν με μειωμένη βρογχική απόφραξη, τόσο κατά την άμεση όσο και κατά τη βραδεία φάση της ασθματικής αντίδρασης.

Έναρξη της δράσης

Μετά από εισπνεόμενη χορήγηση βουδεσονίδης σε μορφή εναιώρημα για εισπνοή με εκνεφωτή, η βελτίωση του ελέγχου του άσθματος μπορεί να εμφανιστεί εντός 3 ημερών από την έναρξη της θεραπείας, αν και μπορεί και να μην επιτευχθεί μέγιστο όφελος για 2 έως και 4 εβδομάδες.

Αντιδραστικότητα αεραγωγών

Η βουδεσονίδα φάνηκε επίσης ότι ελαττώνει την αντιδραστικότητα των αεραγωγών στην ισταμίνη και τη μεταχολίνη, σε υπερευαίσθητους ασθενείς.

Άσθμα προκαλούμενο από άσκηση

Η θεραπεία με βουδεσονίδα σε εισπνοές, χορηγούμενη δύο φορές ημερησίως έχει χρησιμοποιηθεί αποτελεσματικά για την πρόληψη του άσθματος μετά από άσκηση.

Παροξυσμοί άσθματος

Η εισπνεόμενη βουδεσονίδα χορηγούμενη δυο φορές ημερησίως έχει δείξει ότι επιδρά αποτελεσματικά στην πρόληψη των παροξυσμών του άσθματος σε παιδιά και ενήλικες.

Κλινική ασφάλεια

Επίδραση στη συγκέντρωση της κορτιζόλης στο πλάσμα

Μελέτες σε υγιείς εθελοντές με βουδεσονίδα σε μορφή κόνις για εισπνοή έδειξαν δοσοεξαρτώμενες επιδράσεις στα επίπεδα της κορτιζόλης του πλάσματος και των ούρων. Στις συνιστώμενες δόσεις, η βουδεσονίδα υπό μορφή εναιωρήματος για εισπνοή προκαλεί σημαντικά μικρότερη επίδραση στη λειτουργία των επινεφριδίων απ' ό,τι η πρεδνιζολόνη 10 mg, όπως φάνηκε από μελέτες διέγερσης των επινεφριδίων μετά από χορήγηση ACTH.

Σωματική ανάπτυξη

Το άσθμα καθώς και τα εισπνεόμενα κορτικοστεροειδή μπορεί να επηρεάσουν την ανάπτυξη. Μελετήθηκε η επίδραση βουδεσονίδης σε μορφή εναιωρήματος για εισπνοή με εκνεφωτή, στην ανάπτυξη 519 παιδιών (ηλικίας 8 μηνών έως 9 ετών) σε τρεις προοπτικές τυχαιοποιημένες, ανοικτές μελέτες.

Γενικά, δεν παρατηρήθηκε σημαντική διαφορά στην ανάπτυξη μεταξύ των παιδιών στα οποία χορηγήθηκε βουδεσονίδα σε μορφή εναιώρημα για εισπνοή με εκνεφωτή και αυτών που τους χορηγήθηκε συνήθης θεραπεία για το άσθμα. Δύο μελέτες (N=239 και 72, αντίστοιχα) έδειξαν, η μια κατά 7 mm και η άλλη κατά 8 mm μεγαλύτερη αύξηση μετά από ένα χρόνο θεραπείας με βουδεσονίδα σε μορφή εναιώρημα για εισπνοή με εκνεφωτή συγκριτικά με την συνήθη θεραπεία για το άσθμα (μη στατιστικά σημαντική), ενώ σε μια μελέτη (N=208) η ανάπτυξη κατά τη διάρκεια ενός χρόνου ήταν κατά 8 mm μικρότερη στην ομάδα της βουδεσονίδης σε μορφή εναιωρήματος για εισπνοή με εκνεφωτή απ' ό,τι στην ομάδα που έπαιρνε τη συνήθη θεραπεία για το άσθμα (στατιστικά σημαντική διαφορά).

Παρόλα αυτά η μακροχρόνια επίδραση της βουδεσονίδης στην ανάπτυξη των παιδιών δεν είναι πλήρως γνωστή.

Βλ. παράγραφο 4.4 σχετικά με τη τιτλοποίηση στη χαμηλότερη αποτελεσματική δόση και για την παρακολούθηση της ανάπτυξης των παιδιών.

Κλινική αποτελεσματικότητα

Παιδιατρικός πληθυσμός

Άσθμα

Η αποτελεσματικότητα της βουδεσονίδης σε μορφή εναιώρημα για εισπνοή με εκνεφωτή έχει αξιολογηθεί σε ένα μεγάλο αριθμό μελετών, και έχει αποδειχθεί πως η βουδεσονίδα σε μορφή εναιώρημα για εισπνοή με εκνεφωτή είναι αποτελεσματικό τόσο σε ενήλικες όσο και σε παιδιά ως ένα φάρμακο που χορηγείται μια ή δύο φορές την ημέρα για προφυλακτική θεραπεία του επίμονου άσθματος.

Οξεία λαρυγγοτραχειοβρογχίτιδα

Μια σειρά από μελέτες σε παιδιά με οξεία λαρυγγοτραχειοβρογχίτιδα έχουν συγκρίνει τη βουδεσονίδα σε μορφή εναιώρημα για εισπνοή με εκνεφωτή με εικονικό φάρμακο.

Παραδείγματα αντιπροσωπευτικών μελετών για την αξιολόγηση της χρήσης της βουδεσονίδης σε μορφή εναιώρημα για εισπνοή με εκνεφωτή για τη θεραπεία παιδιών με οξεία λαρυγγοτραχειοβρογχίτιδα δίνονται παρακάτω.

Αποτελεσματικότητα της βουδεσονίδης σε μορφή εναιώρημα για εισπνοή με εκνεφωτή σε παιδιά με ήπια έως μέτρια οξεία λαρυγγοτραχειοβρογχίτιδα

Μια τυχαιοποιημένη, διπλά τυφλή, ελεγχόμενη με εικονικό φάρμακο μελέτη σε 87 παιδιά (ηλικίας από 7 μηνών έως 9 ετών), τα οποία εισήχθησαν στο νοσοκομείο με κλινική διάγνωση οξείας λαρυγγοτραχειοβρογχίτιδας, πραγματοποιήθηκε για να διαπιστωθεί αν συγκρίνει η βουδεσονίδα σε μορφή εναιώρημα για εισπνοή με εκνεφωτή βελτιώνει τα συμπτώματα της οξείας λαρυγγοτραχειοβρογχίτιδας ή μειώνει το χρόνο παραμονής στο νοσοκομείο. Δόθηκε μια αρχική δόση της βουδεσονίδης σε μορφή εναιώρημα για εισπνοή με εκνεφωτή (2 mg) ή εικονικού φαρμάκου, ακολουθούμενη είτε από βουδεσονίδα σε μορφή εναιώρημα για εισπνοή με εκνεφωτή 1 mg είτε από εικονικό φάρμακο κάθε 12 ώρες. Η βουδεσονίδα σε μορφή εναιώρημα για εισπνοή με εκνεφωτή βελτίωσε στατιστικά σημαντικά τη βαθμολογία της οξείας λαρυγγοτραχειοβρογχίτιδας σε 12 και 24 ώρες και σε 2 ώρες σε ασθενείς με αρχική βαθμολογία των συμπτωμάτων οξείας λαρυγγοτραχειοβρογχίτιδας πάνω από το 3. Υπήρχε επίσης μείωση της διάρκειας παραμονής κατά 33%.

Αποτελεσματικότητα της βουδεσονίδης σε μορφή εναιώρημα για εισπνοή με εκνεφωτή σε παιδιά με μέτρια έως σοβαρή οξεία λαρυγγοτραχειοβρογχίτιδα

Μια τυχαιοποιημένη, διπλά τυφλή, ελεγχόμενη με εικονικό φάρμακο μελέτη συνέκρινε την αποτελεσματικότητα της βουδεσονίδης σε μορφή εναιώρημα για εισπνοή με εκνεφωτή και του εικονικού φαρμάκου στη θεραπεία της οξείας λαρυγγοτραχειοβρογχίτιδας σε 83 βρέφη και παιδιά (ηλικίας 6 μηνών έως 8 ετών) τα οποία εισήχθησαν στο νοσοκομείο για οξεία λαρυγγοτραχειοβρογχίτιδα. Οι ασθενείς λάμβαναν είτε βουδεσονίδα σε μορφή εναιώρημα για εισπνοή με εκνεφωτή 2 mg είτε εικονικό φάρμακο κάθε 12 ώρες για το πολύ 36 ώρες ή μέχρι την έξοδό τους από το νοσοκομείο. Η συνολική βαθμολογία των συμπτωμάτων οξείας λαρυγγοτραχειοβρογχίτιδας εκτιμήθηκε στις 0, 2, 6, 12, 24, 36 και 48 ώρες μετά την αρχική δόση. Στις 2 ώρες, τόσο η βουδεσονίδα σε μορφή εναιώρημα για εισπνοή με εκνεφωτή όσο και οι ομάδες του εικονικού φαρμάκου είχαν παρόμοια βελτίωση στη βαθμολογία των συμπτωμάτων της οξείας λαρυγγοτραχειοβρογχίτιδας, χωρίς να υπάρχει στατιστικά σημαντική διαφορά μεταξύ των ομάδων. Στις 6 ώρες, η βαθμολογία των συμπτωμάτων της οξείας λαρυγγοτραχειοβρογχίτιδας στην ομάδα της βουδεσονίδης σε μορφή εναιώρημα για εισπνοή με εκνεφωτή ήταν βελτιωμένη στατιστικώς σημαντικά σε σύγκριση με την ομάδα του εικονικού φαρμάκου, και η βελτίωση έναντι του εικονικού φαρμάκου ήταν εξίσου προφανής στις 12 και 24 ώρες.

5.2 Φαρμακοκινητικές ιδιότητες

Η ποσότητα του εναιωρήματος βουδεσονίδης που χορηγείται στον ασθενή μέσω εκνεφωτή ποικίλλει και εξαρτάται από πολλούς παράγοντες συμπεριλαμβανομένων των κάτωθι:

- όγκος πλήρωσης
- χαρακτηριστικά της συσκευής του εκνεφωτή
- το πηλίκο εισπνοής/εκπνοής και ο αναπνεόμενος όγκος αέρα από τον ασθενή
- η τεχνική που χρησιμοποιείται από τον ασθενή για τη λειτουργία της συσκευής του εκνεφωτή.

Η πιθανότητα πολύ σφικτής εφαρμογής της μάσκας προσώπου σε βρέφη και μικρά παιδιά, ή του επιστομίου σε μεγαλύτερης ηλικίας παιδιά, φαίνεται ότι μεγιστοποιεί τη λαμβανόμενη δόση της βουδεσονίδης.

Απορρόφηση

Σε ενήλικες, η συστηματική διαθεσιμότητα της βουδεσονίδης μετά τη χορήγηση βουδεσονίδης σε μορφή εναιωρήματος για εισπνοή μέσω εκνεφωτή αερίου είναι περίπου το 15% της ονομαστικής δόσης (nominal dose), και το 40-70% της εισπνεόμενης δόσης. Ένα μικρό κλάσμα από το φάρμακο που διατίθεται συστηματικά προέρχεται από το φάρμακο που καταπίνεται. Η μέγιστη συγκέντρωση στο πλάσμα που παρατηρείται περίπου 10 με 30 λεπτά από την έναρξη της εισπνοής με εκνεφωτή εφάπαξ δόσης 2 mg είναι περίπου 4 nmol/l.

Κατανομή

Ο όγκος κατανομής της βουδεσονίδης είναι περίπου 3 l/kg. Η σύνδεση με τις πρωτεΐνες του πλάσματος κυμαίνεται μεταξύ 85-90%.

Βιομετασχηματισμός

Η βουδεσονίδα υφίσταται εκτεταμένο ($\approx 90\%$) μεταβολισμό κατά την πρώτη δίοδο από το ήπαρ σε μεταβολίτες με ασθενή γλυκοκορτικοστεροειδική δραστηριότητα. Η γλυκοκορτικοστεροειδική δραστηριότητα των κυριότερων μεταβολιτών, δηλαδή της 6β-υδρόξυ-βουδεσονίδης και της 16α-υδρόξυ-πρεδνιζολόνης, είναι μικρότερη από το 1% της δραστηριότητας της βουδεσονίδης. Η βουδεσονίδα απομακρύνεται μέσω μεταβολισμού και διασπάται κυρίως από το ένζυμο CYP3A4, μιας υποομάδας του κυτοχρώματος P450.

Αποβολή

Οι μεταβολίτες της βουδεσονίδης απεκκρίνονται αμετάβλητοι ή σε συζευγμένη μορφή κυρίως από τους νεφρούς. Δεν έχει ανιχνευθεί στα ούρα αμετάβλητη βουδεσονίδα. Η βουδεσονίδα έχει υψηλή συστηματική κάθαρση (περίπου 1,2 l/min) σε υγιείς ενήλικες και ο τελικός χρόνος ημίσειας ζωής της στο πλάσμα μετά από ενδοφλέβια χορήγηση κυμαίνεται μεταξύ 2-3 ωρών.

Γραμμικότητα

Η κινητική της βουδεσονίδης είναι δόσοεξαρτώμενη στις κλινικά σημαντικές δόσεις.

Σε μια μελέτη, τα 100 mg κετοконаζόλης που ελήφθησαν δύο φορές ημερησίως, αύξησαν κατά μέσο όρο κατά 7,8 φορές τα επίπεδα πλάσματος της συγχωρηγούμενης από του στόματος βουδεσονίδης (εφάπαξ δόση των 10 mg). Δεν υπάρχουν πληροφορίες σχετικά με την αλληλεπίδραση αυτή για την εισπνεόμενη βουδεσονίδα, αλλά θα μπορούσαν να αναμένονται σημαντικές αυξήσεις στα επίπεδα του πλάσματος.

Παιδιατρικός πληθυσμός

Η συστηματική κάθαρση της βουδεσονίδης είναι περίπου 0,5 l/min σε παιδιά ηλικίας 4 έως 6 ετών με άσθμα. Η κάθαρση ανά kg σωματικού βάρους των παιδιών είναι περίπου 50%

μεγαλύτερη από αυτή των ενηλίκων. Ο τελικός χρόνος ημίσειας ζωής της βουδεσονίδης μετά την εισπνοή σε παιδιά με άσθμα είναι περίπου 2,3 ώρες. Περίπου ο ίδιος χρόνος ισχύει και στους υγιείς ενήλικες.

Σε παιδιά με άσθμα ηλικίας 4-6 ετών, η συστηματική διαθεσιμότητα της βουδεσονίδης μετά τη χορήγηση βουδεσονίδης σε μορφή εναιωρήματος για εισπνοή με εκνεφωτή αερίου (Pari LC Jet Plus με Pari Master συμπιεστή) είναι περίπου το 6% της ονομαστικής δόσης (nominal dose) και το 26% της εισπνεόμενης δόσης. Η συστηματική διαθεσιμότητα στα παιδιά είναι περίπου το ήμισυ αυτής των υγιών ενηλίκων. Η μέγιστη συγκέντρωση στο πλάσμα που παρατηρείται περίπου σε 20 λεπτά από την έναρξη της εισπνοής με εκνεφωτή δόσης 1 mg, σε παιδιά με άσθμα ηλικίας 4-6 ετών, είναι περίπου 2,4 nmol/l. Η γραφική απεικόνιση (C_{max} και AUC) της βουδεσονίδης μετά από χορήγηση μιας εφάπαξ δόσης 1 mg με εισπνοή με εκνεφωτή σε παιδιά ηλικίας 4-6 ετών είναι συγκρίσιμη με αυτή των υγιών ενηλίκων στους οποίους χορηγήθηκε η ίδια εισπνεόμενη δόση με το ίδιο σύστημα εκνεφωτή.

5.3 Προκλινικά δεδομένα για την ασφάλεια

Η οξεία τοξικότητα της βουδεσονίδης είναι χαμηλή και της ίδιας τάξης μεγέθους και ίδιου τύπου με εκείνη των άλλων γλυκοκορτικοστεροειδών αναφοράς που μελετήθηκαν (βεκλομεθαζόνη διπροπιονική, ακετονίδιο τριαμσινολόνης).

Αποτελέσματα από μελέτες υποξείας και χρόνιας τοξικότητας δείχνουν ότι οι συστηματικές επιδράσεις της βουδεσονίδης π.χ. μειωμένη αύξηση του σωματικού βάρους και ατροφία λεμφικών ιστών και του φλοιού των επινεφριδίων είναι παρόμοιες αυτών που παρατηρούνται μετά από τη χορήγηση και άλλων γλυκοκορτικοστεροειδών.

Η βουδεσονίδα σε μελέτες μεταλλαξιογένεσης που έγιναν σε έξι διαφορετικά συστήματα ελέγχου δεν έδειξε κάποια μεταλλαξιογόνο ή μιτογενετική αντίδραση.

Αυξημένη συχνότητα εμφάνισης γλοιωμάτων του εγκεφάλου σε μελέτη καρκινογένεσης σε αρσενικούς αρουραίους δεν επαληθεύθηκε σε επαναληπτική μελέτη, στην οποία η συχνότητα εμφάνισης γλοιωμάτων δεν διέφερε μεταξύ των διαφόρων ομάδων αγωγής (βουδεσονίδης, πρεδνιζολόνης, ακετονικής τριαμσινολόνης) και των ομάδων ελέγχου.

Οι ηπατικές μεταβολές (πρωτοπαθή ηπατοκυτταρικά νεοπλάσματα) που διαπιστώθηκαν σε αρσενικούς αρουραίους στην αρχική μελέτη καρκινογένεσης, σημειώθηκαν εκ νέου στην επαναληπτική μελέτη τόσο με τη βουδεσονίδα όσο και τα γλυκοκορτικοστεροειδή αναφοράς. Αυτά τα αποτελέσματα πιθανότατα συσχετίζονται με επίδραση στους υποδοχείς και επομένως αντιπροσωπεύουν κοινή δράση της γενικής κατηγορίας των γλυκοκορτικοστεροειδών (class effect).

Από την υπάρχουσα κλινική εμπειρία δεν υφίστανται ενδείξεις ότι η βουδεσονίδα ή άλλα γλυκοκορτικοστεροειδή προκαλούν γλοιώματα στον εγκέφαλο ή πρωτοπαθή ηπατοκυτταρικά νεοπλάσματα στον άνθρωπο.

Σε μελέτες αναπαραγωγικότητας σε ζώα, τα κορτικοστεροειδή όπως η βουδεσονίδα φαίνεται να προκαλούν δυσπλασίες (λυκόστομα, δυσπλασίες του σκελετού). Τα αποτελέσματα αυτά δεν φαίνεται να σχετίζονται με τη χορήγηση στους ανθρώπους στις συνιστώμενες δόσεις.

Μελέτες σε ζώα καταδεικνύουν τη συσχέτιση υπερβολικής έκθεσης προγεννητικά σε γλυκοκορτικοστεροειδή με αυξημένο κίνδυνο καθυστέρησης της ενδομητρικής ανάπτυξης, καρδιαγγειακών νόσων σε ενήλικες και μόνιμες αλλαγές στην πυκνότητα των υποδοχέων των γλυκοκορτικοειδών, ανακύκλωση και συμπεριφορά νευροδιαβιβαστών (turnover and behaviour), μετά από έκθεση σε δόσεις χαμηλότερες αυτών που προκαλούν τερατογένεση.

6. ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΕΣ ΠΛΗΡΟΦΟΡΙΕΣ

6.1 Κατάλογος των εκδόχων

Αιθυλενοδιαμινοτετραοξικό δινάτριο άλας

Νάτριο χλωριούχο

Πολυσορβικό 80

Κιτρικό οξύ άνυδρο

Νάτριο κιτρικό

Ύδωρ για ενέσιμα

6.2 Ασυμβατότητες

Το Biosonide εναιώρημα για εισπνοή με εκνεφωτή μπορεί να αναμιχθεί με φυσιολογικό ορό 0,9% και με διαλύματα για εκνεφωτή τερβουταλίνης, σαλβουταμόλης, φενοτερόλης, ακετυλοκυστεΐνης, χρωμογλυκικού νατρίου ή βρωμιούχου ιπρατροπίου. Το μίγμα πρέπει να χρησιμοποιηθεί μέσα σε 30 λεπτά.

6.3 Διάρκεια ζωής

36 μήνες.

Τα πλαστικά φιαλίδια μιας δόσης πρέπει να χρησιμοποιούνται εντός 3 μηνών, φυλασσόμενα μέσα στον ανοιχτό φάκελο και μακριά από το φως.

Εάν χρησιμοποιηθεί μόνο 1 ml εναιωρήματος, ο όγκος που παραμένει δεν είναι στείρος.

6.4 Ιδιαίτερες προφυλάξεις κατά την φύλαξη του προϊόντος

Μη φυλάσσετε σε θερμοκρασία μεγαλύτερη των 25°C.

Οι κλειστοί φάκελοι με τα φιαλίδια μιας δόσης πρέπει να είναι τοποθετημένοι, ώστε τα φιαλίδια να βρίσκονται σε όρθια θέση και να προστατεύονται από το φως. Μην καταψύχετε. Όταν ανοιχτεί ο φάκελος, τα πλαστικά φιαλίδια μιας δόσης φυλάσσονται μέσα στον ανοιχτό φάκελο, μακριά από το φως και πρέπει να χρησιμοποιούνται εντός 3 μηνών.

Όταν ανοιχτεί το φιαλίδιο, φυλάξτε το ανοιγμένο φιαλίδιο μακριά από το φως. Το ανοιγμένο πλαστικό φιαλίδιο θα πρέπει να χρησιμοποιηθεί μέσα σε 12 ώρες.

6.5 Φύση και συστατικά του περιέκτη

Ο περιέκτης είναι πλαστική αμπούλα μιας δόσης από πολυαιθυλένιο χαμηλής πυκνότητας. Η κάθε πλαστική αμπούλα περιέχει 2 ml εναιωρήματος.

Υπάρχει μία ενδεικτική γραμμή πάνω στο πλαστικό φιαλίδιο. Αυτή η γραμμή δείχνει τον όγκο του 1 ml όταν το πλαστικό φιαλίδιο κρατηθεί ανάποδα.

Χάρτινο κουτί που περιέχει 5 ή 20 ή 30 ή 40 πλαστικές αμπούλες των 2 ml σε φακέλους αλουμινίου μαζί με την οδηγία χρήσης.

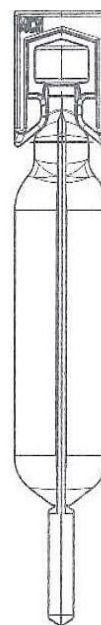
Μπορεί να μην κυκλοφορούν όλες οι συσκευασίες.

6.6 Ιδιαίτερες προφυλάξεις απόρριψης και άλλος χειρισμός

Κάθε αχρησιμοποίητο φαρμακευτικό προϊόν ή υπόλειμμα πρέπει να απορρίπτεται σύμφωνα με τις κατά τόπους ισχύουσες σχετικές διατάξεις.

ΟΔΗΓΙΕΣ ΧΡΗΣΗΣ

1. Αφαιρέστε ένα φιαλίδιο από τα υπόλοιπα και αφήστε τα υπόλοιπα φιαλίδια μέσα στον φάκελο. Πριν από τη χρήση ανακινήστε το πλαστικό φιαλίδιο προσεκτικά με κυκλικές κινήσεις.
2. Κρατήστε το πλαστικό φιαλίδιο σε όρθια θέση (βλέπε εικόνα) και ανοίξτε το περιστρέφοντας το πτερύγιο.
3. Τοποθετήστε καλά το ανοικτό άκρο του πλαστικού φιαλιδίου μέσα στη δεξαμενή του εκνεφωτή και πιέστε το αργά.
4. Πετάξτε το άδειο πλαστικό φιαλίδιο. Κλείστε τη δεξαμενή του εκνεφωτή.
5. Συνδέστε το ένα άκρο του σωλήνα στη μάσκα προσώπου ή στο επιστόμιο. Συνδέστε το άλλο άκρο του σωλήνα στην αντλία αέρα.
6. Ανακινήστε απαλά και ενεργοποιήστε τον εκνεφωτή. Εισπνεύστε το νέφος ήρεμα και βαθιά χρησιμοποιώντας τη μάσκα προσώπου ή το επιστόμιο. Εάν χρησιμοποιείτε μάσκα προσώπου, βεβαιωθείτε ότι η μάσκα προσώπου εφαρμόζει πλήρως.
7. Θα καταλάβετε τότε η θεραπεία σας θα τελειώσει όταν θα σταματήσει να βγαίνει νέφος από τη μάσκα ή το επιστόμιο. Ο χρόνος που χρειάζεται για να νεφελοποιηθεί όλο το φάρμακο εξαρτάται από τον τύπο του εξοπλισμού που χρησιμοποιείτε και επίσης από την ποσότητα του φαρμάκου που θα χρησιμοποιηθεί.



8. Ξεπλύνετε καλά το στόμα σας με νερό, φτύνοντας το νερό της έκπλυσης για να μειωθεί ο κίνδυνος εμφάνισης στοματοφαρυγγικής μυκητίασης (άφθες).
Εάν χρησιμοποιείτε μάσκα προσώπου, πλύνετε το πρόσωπό σας με νερό μετά από τη χρήση της μάσκας για να αποφευχθεί ερεθισμός του δέρματος του προσώπου.
9. Κάθε φορά μετά από τη λήψη μιας δόσης, πρέπει να πλένετε τον θάλαμο του εκνεφωτή και το επιστόμιο ή τη μάσκα με ζεστό νερό της βρύσης και ένα ήπιο απορρυπαντικό ή σύμφωνα με τις οδηγίες του κατασκευαστή.
Ξεπλύνετε καλά και στεγνώστε συνδέοντας τον θάλαμο του εκνεφωτή με τον συμπιεστή ή την είσοδο αέρα.

Υπάρχει μία ενδεικτική γραμμή πάνω στο πλαστικό φιαλίδιο. Αυτή η γραμμή δείχνει τον όγκο του 1 ml όταν το πλαστικό φιαλίδιο κρατηθεί ανάποδα.

Εάν πρόκειται να χρησιμοποιηθεί μόνο 1 ml, αδειάστε το περιεχόμενο μέχρις ότου η επιφάνεια του υγρού φθάσει στην ενδεικτική γραμμή.
Πριν να χρησιμοποιήσετε το υπόλοιπο υγρό, ανακινήστε το περιεχόμενο προσεκτικά με κυκλικές κινήσεις.
Το ανοιγμένο πλαστικό φιαλίδιο θα πρέπει να χρησιμοποιηθεί μέσα σε 12 ώρες, φυλασσόμενο μακριά από το φως.

Τα κλειστά πλαστικά φιαλίδια μιας δόσης που βρίσκονται μέσα στον ανοιγμένο φάκελο θα πρέπει να χρησιμοποιηθούν μέσα σε 3 μήνες, φυλασσόμενα μέσα στο κουτί ώστε να προστατεύονται από το φως.

Το Biosonide εναιώρημα για εισπνοή με εκνεφωτή θα πρέπει να χορηγείται με εκνεφωτή αερίου εφοδιασμένο με επιστόμιο ή κατάλληλη μάσκα προσώπου. Ο εκνεφωτής πρέπει να συνδέεται με συμπιεστή αέρος. Ο χρόνος εκνέφωσης και η απόδοση του φαρμάκου εξαρτώνται από την ταχύτητα ροής και τον όγκο πλήρωσης. Τυπικά, για να επιτευχθεί η μέγιστη απόδοση βουδεσονίδης απαιτείται συμπιεστής αέρος με επαρκή ροή συμπίεσης (5-8 l/λεπτό) και όγκο πλήρωσης 2-4 ml.

Είναι σημαντικό να συστηθεί στον ασθενή να εισπνέει δυνατά και βαθιά μέσω του εκνεφωτή.

Όταν δίνεται το Biosonide εναιώρημα για εισπνοή με εκνεφωτή σε μικρά παιδιά είναι απαραίτητο να διασφαλισθεί ότι μπορούν να ακολουθήσουν τις οδηγίες χρήσης.

Το Biosonide εναιώρημα για εισπνοή με εκνεφωτή μπορεί να αναμιχθεί με φυσιολογικό ορό 0,9% και με διαλύματα για εκνεφωτή τερβουταλίνης, σαλβουταμόλης, φενοτερόλης, ακετυλοκυστεΐνης, χρωμογλυκικού νατρίου ή βρωμιούχου ιπρατροπίου. Το μίγμα πρέπει να χρησιμοποιηθεί μέσα σε 30 λεπτά.

Σημείωση

1. Ξεπλύνετε καλά το στόμα σας με νερό, αποβάλλοντας το νερό της έκπλυσης στη συνέχεια, κάθε φορά μετά από τη λήψη μιας δόσης για να ελαχιστοποιηθεί ο κίνδυνος εμφάνισης στοματοφαρυγγικής μυκητίασης.

2. Εάν χρησιμοποιείτε μάσκα προσώπου, σιγουρευτείτε ότι η μάσκα προσαρμόζεται απόλυτα ενόσω εισπνέετε. Πλύνετε το πρόσωπό σας με νερό μετά από τη χρήση της μάσκας για να αποφευχθεί ερεθισμός του δέρματος του προσώπου.

Δεν είναι κατάλληλοι όλοι οι εκνεφωτές για χρήση του Biosonide. Οι εκνεφωτές υπερήχων (ultrasonic) δεν θα πρέπει να χρησιμοποιούνται με το Biosonide εναιώρημα για εισπνοή με εκνεφωτή.

Καθαρισμός

Ο θάλαμος του εκνεφωτή θα πρέπει να καθαρίζεται κάθε φορά μετά από τη λήψη μιας δόσης. Πλύνετε τον θάλαμο του εκνεφωτή και το επιστόμιο ή τη μάσκα με ζεστό νερό της βρύσης και ένα ήπιο απορρυπαντικό ή σύμφωνα με τις οδηγίες του κατασκευαστή. Ξεπλύνετε καλά και στεγνώστε συνδέοντας τον θάλαμο του εκνεφωτή με τον συμπιεστή ή με την είσοδο αέρα.

Βλ. και παράγραφο. 4.2

7. ΚΑΤΟΧΟΣ ΤΗΣ ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ

HELP ABEE

Βαλαωρίτου 10,

144 52 Μεταμόρφωση

Τηλ. +30 210 2815353

8. ΑΡΙΘΜΟΣ(ΟΙ) ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ

BIOSONIDE 0,5 mg/2 ml εναιώρημα για εισπνοή με εκνεφωτή: 25859/14/16-09-2015 & 32096/10-03-2020

BIOSONIDE 1 mg/2 ml εναιώρημα για εισπνοή με εκνεφωτή: 25860/14/16-09-2015 & 32096/10-03-2020

9. ΗΜΕΡΟΜΗΝΙΑ ΠΡΩΤΗΣ ΕΓΚΡΙΣΗΣ/ΑΝΑΝΕΩΣΗΣ ΤΗΣ ΑΔΕΙΑΣ

Ημερομηνία πρώτης έγκρισης: 26-10-2009

Ημερομηνία ανανέωσης: 16-09-2015

10. ΗΜΕΡΟΜΗΝΙΑ ΑΝΑΘΕΩΡΗΣΗΣ ΤΟΥ ΚΕΙΜΕΝΟΥ

10-03-2020

1. ΟΝΟΜΑΣΙΑ ΤΟΥ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΟΥ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ

Flusonide 0,5 mg/2 ml εναιώρημα για εισπνοή με εκνεφωτή

2. ΠΟΙΟΤΙΚΗ ΚΑΙ ΠΟΣΟΤΙΚΗ ΣΥΝΘΕΣΗ

Κάθε φύσιγγα μίας δόσης των 2 ml εναιωρήματος για εισπνοή με εκνεφωτή περιέχει 0,5 mg προπιονικής φλουטיκαζόνης.

Για τον πλήρη κατάλογο των εκδόχων, βλ. παράγραφο 6.1.

3. ΦΑΡΜΑΚΟΤΕΧΝΙΚΗ ΜΟΡΦΗ

Εναιώρημα για εισπνοή με εκνεφωτή.

Το προϊόν είναι ένα λευκό και ομοιογενές εναιώρημα που περιέχεται σε πλαστικές φύσιγγες.

4. ΚΛΙΝΙΚΕΣ ΠΛΗΡΟΦΟΡΙΕΣ

4.1 Θεραπευτικές ενδείξεις

Σε ενήλικες και εφήβους ηλικίας άνω των 16 ετών το Flusonide μπορεί να χρησιμοποιηθεί:

Για προφυλακτική αντιμετώπιση του σοβαρού χρόνιου άσθματος σε ασθενείς που απαιτούν θεραπεία με υψηλές δόσεις εισπνεόμενων ή από του στόματος κορτικοστεροειδών. Κατά την εισαγωγή της εισπνεόμενης προπιονικής φλουטיκαζόνης, πολλοί ασθενείς που αντιμετωπίζονται σήμερα με τα από του στόματος κορτικοστεροειδή μπορεί να είναι σε θέση να μειώσουν σημαντικά, ή να εξαλείψουν, την από του στόματος δόση τους.

Σε παιδιά και εφήβους ηλικίας από 4 έως 16 ετών:

Αγωγή των οξείων παροξύνσεων του άσθματος. Η επακόλουθη δόση συντήρησης μπορεί να επιτευχθεί πιο εύκολα με τη χρήση συσκευής εισπνοής μετρημένης δόσης υπό πίεση ή φαρμακοτεχνικής μορφής κόνεως.

4.2 Δοσολογία και τρόπος χορήγησης

Δοσολογία

Ενήλικες και εφήβοι ηλικίας άνω των 16 ετών: 500 – 2.000 mcg δύο φορές ημερησίως.

Οι ασθενείς θα πρέπει να παίρνουν μία αρχική δόση εισπνοών προπιονικής φλουטיκαζόνης, η οποία θα είναι κατάλληλη για την σοβαρότητα της πάθησής τους.

Η δόση θα πρέπει να μειώνεται στην κατώτατη δόση στην οποία διατηρείται αποτελεσματικός έλεγχος του άσθματος.

Παιδιά και έφηβοι ηλικίας από 4 έως 16 ετών: 1.000 mcg δύο φορές την ημέρα.

Ασθενείς ειδικών ομάδων:

Δεν χρειάζεται ρύθμιση της δοσολογίας σε ηλικιωμένους ασθενείς ή σε ασθενείς με ηπατική ή νεφρική ανεπάρκεια.

Οι ασθενείς θα πρέπει να έχουν ενημερωθεί για την προφυλακτική φύση της θεραπείας με εισπνεόμενη προπιονική φλουטיκαζόνη και για το ότι θα πρέπει να τη λαμβάνουν τακτικά ακόμα και όταν είναι ασυμπτωματικοί.

Εάν οι ασθενείς παρατηρήσουν ότι η ανακούφιση με την αγωγή με βρογχοδιασταλτικό βραχείας δράσης γίνει λιγότερο αποτελεσματική ή ότι χρειάζονται περισσότερες εισπνοές από ότι συνήθως, θα πρέπει να ζητηθεί ιατρική βοήθεια.

Οι ασθενείς πρέπει να λάβουν αρχική δόση εισπνεόμενης με εκνεφωτή προπιονικής φλουτικαζόνης, κατάλληλη για τη σοβαρότητα της νόσου τους. Η δόση μπορεί να αυξηθεί έως ότου επιτευχθεί ο έλεγχος ή να μειωθεί στην ελάχιστη αποτελεσματική δόση σύμφωνα με την ατομική ανταπόκριση.

Τρόπος χορήγησης

Προφυλάξεις που πρέπει να ληφθούν πριν από το χειρισμό ή τη χορήγηση του φαρμακευτικού προϊόντος

Το Flusonide είναι μόνο για χρήση δια εισπνοής. Θα πρέπει να χορηγείται ως αερόλυμα που παράγεται με την χρήση αεροκίνητου εκνεφωτή, σύμφωνα με τις οδηγίες του ιατρού. Καθώς η απελευθέρωση φαρμάκου από τους εκνεφωτές διαφέρει, πρέπει να ακολουθούνται οι οδηγίες του παρασκευαστή για τη χρήση του εκνεφωτή.

Η χρήση του Flusonide με εκνεφωτές υπερήχων γενικώς δεν συνιστάται.

Το Flusonide δεν πρέπει να χορηγείται με ένεση ή από το στόμα.

Οι ασθενείς θα πρέπει να έχουν ενημερωθεί για την προφυλακτική φύση της θεραπείας με εισπνεόμενη προπιονική φλουτικαζόνη και για το ότι θα πρέπει να τη λαμβάνουν τακτικά.

Συνιστάται η χορήγηση του Flusonide με τη χρήση επιστομίου για να αποφευχθεί η πιθανότητα ατροφικών αλλαγών στο δέρμα του προσώπου, οι οποίες μπορεί να συμβούν με την παρατεταμένη χρήση μάσκας προσώπου. Όταν χρησιμοποιείται η μάσκα προσώπου, το εκτεθειμένο δέρμα θα πρέπει να προστατεύεται χρησιμοποιώντας μια κρέμα φραγμού, ή το πρόσωπο να πλένεται διεξοδικά μετά την αγωγή.

Για οδηγίες σχετικά με την αραίωση του φαρμακευτικού προϊόντος πριν από τη χορήγηση, βλέπε παράγραφο 6.6.

4.3 Αντενδείξεις

Υπερευαισθησία στη δραστική ουσία ή σε κάποιο από τα έκδοχα που αναφέρονται στην παράγραφο 6.1.

4.4 Ειδικές προειδοποιήσεις και προφυλάξεις κατά τη χρήση

Η αντιμετώπιση του άσθματος θα πρέπει κανονικά να ακολουθεί ένα πρόγραμμα προσέγγισης βήμα προς βήμα, και η ανταπόκριση του ασθενούς θα πρέπει να ελέγχεται κλινικά καθώς και με δοκιμές της πνευμονικής λειτουργίας.

Το Flusonide δεν έχει σχεδιαστεί για την ανακούφιση των οξέων συμπτωμάτων για τα οποία απαιτείται ένα βραχείας δράσης βρογχοδιασταλτικό. Στους ασθενείς θα πρέπει να έχει δοθεί συμβουλή να έχουν ένα τέτοιο φάρμακο διάσωσης διαθέσιμο. Το Flusonide προορίζεται για τακτική καθημερινή προφυλακτική αγωγή.

Το Flusonide δεν μπορεί να αντικαταστήσει τα ενέσιμα ή από του στόματος κορτικοστεροειδή σε καταστάσεις ανάγκης (π.χ. απειλητικό για τη ζωή άσθμα).

Το οξύ άσθμα απαιτεί τακτική ιατρική αξιολόγηση, η οποία συμπεριλαμβάνει δοκιμές της πνευμονικής λειτουργίας, καθώς οι ασθενείς διατρέχουν κίνδυνο σοβαρών κρίσεων και ακόμα και θανάτου. Αύξηση στη χρήση εισπνεόμενων β2 διεγερτών βραχείας δράσης για την ανακούφιση των συμπτωμάτων αποτελεί ένδειξη μείωσης του ελέγχου του άσθματος. Εάν οι ασθενείς διαπιστώσουν ότι η αγωγή ανακούφισης με βραχείας δράσης βρογχοδιασταλτικό γίνεται λιγότερο αποτελεσματική, ή εάν χρειάζονται περισσότερες εισπνοές από ότι συνήθως, θα πρέπει να ζητηθεί ιατρική βοήθεια. Σε αυτή την περίπτωση οι ασθενείς θα πρέπει να επαναξιολογηθούν και θα πρέπει να ληφθεί υπόψη η ανάγκη για αυξημένη αντιφλεγμονώδη θεραπεία (π.χ. υψηλότερες δόσεις εισπνεόμενων κορτικοστεροειδών ή μία αγωγή κορτικοστεροειδών από το στόμα). Οι οξείες παροξύνσεις του άσθματος θα πρέπει να αντιμετωπίζονται με τον συνηθισμένο τρόπο.

Υπάρχουν πολύ σπάνιες αναφορές για αύξηση των επιπέδων της γλυκόζης του αίματος σε ασθενείς με ή χωρίς ιστορικό σακχαρώδη διαβήτη (βλέπε παράγραφο 4.8 «Ανεπιθύμητες ενέργειες»). Αυτό θα πρέπει να λαμβάνεται υπόψη όταν συνταγογραφείται σε ασθενείς με ιστορικό σακχαρώδους διαβήτη.

Όπως με άλλες εισπνεόμενες θεραπείες, μπορεί να εμφανισθεί παράδοξος βρογχόσπασμος με άμεση αύξηση του συριγμού μετά τη δόση. Το Flusonide θα πρέπει να διακοπεί αμέσως, να γίνει εκτίμηση του ασθενούς και αν χρειασθεί να χρησιμοποιηθεί εναλλακτική θεραπεία.

Συστηματικές δράσεις εισπνεόμενων κορτικοστεροειδών μπορεί να παρουσιαστούν, ιδιαίτερα σε υψηλές δόσεις που χορηγούνται για παρατεταμένες χρονικές περιόδους. Αυτές οι δράσεις είναι πολύ λιγότερο πιθανόν να εμφανισθούν από ότι με τη χορήγηση κορτικοστεροειδών από το στόμα. Στις πιθανές συστηματικές δράσεις περιλαμβάνονται το σύνδρομο Cushing, χαρακτηριστικά τύπου Cushing, η επινεφριδιακή καταστολή, η καθυστέρηση της ανάπτυξης στα παιδιά και στους εφήβους, η μείωση της οστικής πυκνότητας, ο καταρράκτης και το γλαύκωμα και σπανιότερα, μια σειρά ψυχολογικών επιδράσεων ή επιδράσεων στη συμπεριφορά, όπως ψυχοκινητική υπερδραστηριότητα, διαταραχές ύπνου, άγχος, κατάθλιψη ή επιθετικότητα (ιδιαίτερα σε παιδιά). Συνεπώς, είναι σημαντικό η δόση των εισπνεόμενων κορτικοστεροειδών να επανεκτιμάται τακτικά και να μειώνεται στο χαμηλότερο επίπεδο στο οποίο μπορεί να διατηρηθεί αποτελεσματικός έλεγχος του άσθματος.

Παρατεταμένη αγωγή με υψηλές δόσεις εισπνεόμενων κορτικοστεροειδών μπορεί να έχουν ως αποτέλεσμα την καταστολή των επινεφριδίων και την οξεία επινεφριδική κρίση. Τα παιδιά ηλικίας < 16 ετών που παίρνουν υψηλότερες από τις εγκεκριμένες δόσεις φλουτικαζόνης (συνήθως $\geq 1.000 \text{ mcg/ημέρα}$) ενδέχεται να διατρέχουν ιδιαίτερο

κίνδυνο. Οι καταστάσεις, οι οποίες θα μπορούσαν ενδεχομένως να προκαλέσουν οξεία επινεφριδική κρίση, περιλαμβάνουν τραύμα, χειρουργική επέμβαση, λοίμωξη ή οποιαδήποτε ταχεία μείωση της δοσολογίας. Τα συμπτώματα που παρουσιάζονται είναι συνήθως ασαφή και μπορεί να περιλαμβάνουν ανορεξία, κοιλιακό άλγος, απώλεια βάρους, κόπωση, κεφαλαλγία, ναυτία, έμετο, μειωμένο επίπεδο συνείδησης, υπογλυκαιμία και επιληπτικές κρίσεις. Η πρόσθετη συστηματική κάλυψη με κορτικοστεροειδή θα πρέπει να εξετάζεται κατά τη διάρκεια περιόδων στρες ή προγραμματισμένης χειρουργικής επέμβασης.

Σε παιδιά που λαμβάνουν παρατεταμένη αγωγή εισπνεόμενων κορτικοστεροειδών, συνιστάται τακτικός έλεγχος του ύψους τους. Αν παρατηρηθεί επιβράδυνση της ανάπτυξης, η θεραπεία θα πρέπει να επανεξεταστεί με στόχο τη μείωση της δόσης των εισπνεόμενων κορτικοστεροειδών, αν είναι δυνατόν στο χαμηλότερο επίπεδο στο οποίο μπορεί να διατηρηθεί αποτελεσματικός έλεγχος του άσθματος. Επιπρόσθετα θα πρέπει να μελετηθεί το ενδεχόμενο παραπομπής του ασθενή σε ειδικό παιδο-πνευμονολόγο.

Ορισμένα άτομα μπορούν να επιδείξουν μεγαλύτερη ευαισθησία στις επιδράσεις των εισπνεόμενων κορτικοστεροειδών από ότι οι περισσότεροι ασθενείς.

Τα πλεονεκτήματα της θεραπείας εισπνοών προπιονικής φλουτικαζόνης θα πρέπει να ελαχιστοποιήσουν την ανάγκη για στεροειδή από το στόμα. Εν τούτοις, οι ασθενείς που μεταφέρονται από στεροειδή από το στόμα παραμένουν σε κίνδυνο μειωμένης επινεφριδιακής επάρκειας για σημαντικό διάστημα μετά τη μεταφορά τους σε εισπνεόμενη προπιονική φλουτικαζόνη. Η πιθανότητα εμφάνισης ανεπιθύμητων ενεργειών είναι δυνατό να παραταθεί για κάποιο χρονικό διάστημα.

Αυτοί οι ασθενείς μπορεί να χρειάζονται εξειδικευμένες συμβουλές για να καθοριστεί η έκταση της επινεφριδιακής ανεπάρκειας πριν από τις προγραμματισμένες παρεμβάσεις. Η πιθανότητα υπολειπόμενης διαταραχής της επινεφριδιακής ανταπόκρισης θα πρέπει πάντα να λαμβάνεται υπόψη σε επείγουσες (ιατρικές ή χειρουργικές) και σε προγραμματισμένες καταστάσεις που ενδέχεται να προκαλέσουν στρες, και να εξετάζεται το ενδεχόμενο κατάλληλης θεραπείας με κορτικοστεροειδή.

Οι ασθενείς θα πρέπει να λαμβάνουν μια δόση κατάλληλη για τη σοβαρότητα της νόσου τους. Η δόση πρέπει να τιτλοδοτείται στη χαμηλότερη δόση στην οποία διατηρείται αποτελεσματικός έλεγχος του άσθματος. Εάν ο έλεγχος δεν μπορεί να διατηρηθεί, μπορεί να είναι απαραίτητη η χρήση συστημικού στεροειδούς ή/και αντιβιοτικού.

Η αντικατάσταση της συστηματικής αγωγής στεροειδών με εισπνεόμενη θεραπεία αποκαλύπτει μερικές φορές αλλεργίες όπως αλλεργική ρινίτιδα ή έκζεμα που προηγουμένως ελέγχονταν από το συστηματικό φάρμακο. Αυτές οι αλλεργίες θα πρέπει να αντιμετωπίζονται συμπτωματικά με αντιισταμινικά ή/και τοπικά παρασκευάσματα, συμπεριλαμβανομένων τοπικών στεροειδών.

Όπως συμβαίνει με όλα τα εισπνεόμενα κορτικοστεροειδή, απαιτείται ιδιαίτερη προσοχή σε ασθενείς με ενεργό ή λανθάνουσα πνευμονική φυματίωση.

Κατά τη διάρκεια της χρήσης μετά την κυκλοφορία, έχουν αναφερθεί κλινικά σημαντικές αλληλεπιδράσεις φαρμάκων σε ασθενείς που λαμβάνουν προπιονική φλουτικαζόνη και ριτοναβίρη, με αποτέλεσμα συστηματικά φαινόμενα

κορτικοστεροειδών, συμπεριλαμβανομένου του συνδρόμου Cushing και της καταστολής των επινεφριδίων. Επομένως, η ταυτόχρονη χρήση της προπιονικής φλουτικαζόνης και της ριτοναβίρης θα πρέπει να αποφεύγεται, εκτός εάν το πιθανό όφελος για τον ασθενή υπερτερεί του κινδύνου συστηματικών παρενεργειών των κορτικοστεροειδών (βλέπε Αλληλεπιδράσεις).

Η θεραπεία με το Flusonide δεν θα πρέπει να διακόπτεται απότομα.

Κατά τη μεταφορά ασθενών που λαμβάνουν θεραπεία με στεροειδή από το στόμα:

Η μεταφορά ασθενών εξαρτώμενων από στεροειδή που λαμβάνονται από το στόμα στο Flusonide καθώς και η μετέπειτα διαχείρισή τους χρειάζεται ιδιαίτερη προσοχή, επειδή η αποκατάσταση της μειωμένης επινεφριδιακής λειτουργίας, από την παρατεταμένη συστηματική θεραπεία με στεροειδή, μπορεί να χρειαστεί σημαντικό χρονικό διάστημα.

Ασθενείς που έχουν χρησιμοποιήσει συστηματικά στεροειδή για μεγάλα χρονικά διαστήματα ή έχουν πάρει μεγάλες δόσεις, μπορεί να παρουσιάσουν καταστολή του φλοιού των επινεφριδίων. Σ' αυτές τις περιπτώσεις η λειτουργία των επινεφριδίων πρέπει να ελέγχεται τακτικά και να μειώνεται προσεκτικά η δόση του συστηματικού στεροειδούς.

Μετά περίπου από μία εβδομάδα, αρχίζει βαθμιαία η μείωση του συστηματικού στεροειδούς. Η μείωση της δοσολογίας πρέπει να προσαρμόζεται ανάλογα με τη θεραπεία συντήρησης του συστηματικού στεροειδούς, και να πραγματοποιείται σε διαστήματα όχι μικρότερα από μία εβδομάδα. Γενικά, για δόσεις συντήρησης με πρεδνιζολόνη (ή το ισοδύναμό της) των 10mg ημερησίως ή λιγότερο, η μείωση της δοσολογίας δεν πρέπει να είναι μεγαλύτερη από 1mg τη ημέρα και για μεσοδιαστήματα όχι μικρότερα μίας εβδομάδας. Για δόσεις συντήρησης με πρεδνιζολόνη που υπερβαίνουν τα 10 mg ημερησίως, μπορεί να είναι σκόπιμο να χρησιμοποιούνται προσεκτικά, μεγαλύτερες μειώσεις της δόσης σε διαστήματα μίας εβδομάδας.

Ορισμένοι ασθενείς αισθάνονται κάποια αδιαθεσία, με μη συγκεκριμένο τρόπο, κατά τη φάση της διακοπής παρά τη θεραπεία συντήρησης ή ακόμη και παρά τη βελτίωση της αναπνευστικής λειτουργίας. Θα πρέπει να ενθαρρύνονται να επιμείνουν με την εισπνεόμενη προπιονική φλουτικαζόνη και να συνεχίσουν τη μείωση του συστηματικού στεροειδούς, εκτός και αν υπάρχουν αντικειμενικά σημεία ανεπάρκειας των επινεφριδίων.

Ασθενείς που διακόπτουν τα στεροειδή από το στόμα και των οποίων η λειτουργία του φλοιού των επινεφριδίων είναι ακόμη μειωμένη, πρέπει να έχουν πάντα μαζί τους κάρτα η οποία να προειδοποιεί ότι χρειάζονται συμπληρωματική θεραπεία με συστηματικά στεροειδή σε περιόδους που αντιμετωπίζουν stress, όπως π.χ. επιδείνωση των ασθματικών κρίσεων, πνευμονικές λοιμώξεις, σοβαρή συνοδός νόσος, χειρουργική επέμβαση, τραύμα κ.λ.π.

Η ριτοναβίρη μπορεί να αυξήσει σημαντικά τη συγκέντρωση της προπιονικής φλουτικαζόνης στο πλάσμα. Συνεπώς, η ταυτόχρονη χρήση θα πρέπει να αποφεύγεται, εκτός εάν το πιθανό όφελος για τον ασθενή υπερτερεί του κινδύνου συστηματικών παρενεργειών των κορτικοστεροειδών. Υπάρχει επίσης αυξημένος κίνδυνος συστηματικών παρενεργειών όταν συνδυάζεται η προπιονική φλουτικαζόνη με άλλους

ισχυρούς αναστολείς του CYP3A (βλ. 4.5 Αλληλεπιδράσεις με άλλα φαρμακευτικά προϊόντα και άλλες μορφές αλληλεπίδρασης).

4.5 Αλληλεπιδράσεις με άλλα φαρμακευτικά προϊόντα και άλλες μορφές αλληλεπίδρασης

Υπό κανονικές συνθήκες, μετά από χορήγηση εισπνεόμενων δόσεων, επιτυγχάνονται χαμηλές συγκεντρώσεις προπιονικής φλουτিকাζόνης στο πλάσμα, λόγω του αυξημένου μεταβολισμού πρώτης διόδου και της υψηλής συστηματικής κάθαρσης που επιτυγχάνεται από το κυτόχρωμα P450 3A4 στο έντερο και το ήπαρ. Επομένως, κλινικά σημαντικές φαρμακευτικές αλληλεπιδράσεις με προπιονική φλουτিকাζόνη δεν είναι πιθανές.

Μία μελέτη αλληλεπιδράσεων σε υγιή άτομα με ενδορινική προπιονική φλουτিকাζόνη, έδειξε ότι η ριτοναβίρη (ένας εξαιρετικά ισχυρός αναστολέας του κυτοχρώματος P450 3A4) 100 mg δύο φορές ημερησίως αύξησε τις συγκεντρώσεις προπιονικής φλουτিকাζόνης στο πλάσμα εκατοντάδες φορές, με αποτέλεσμα σημαντικά μειωμένες συγκεντρώσεις κορτιζόλης στον ορό. Δεν υπάρχουν πληροφορίες σχετικά με την αλληλεπίδραση αυτή για την εισπνεόμενη προπιονική φλουτিকাζόνη, αλλά αναμένεται σημαντική αύξηση των επιπέδων της προπιονικής φλουτিকাζόνης στο πλάσμα. Περιστατικά συνδρόμου Cushing και επινεφριδιακή καταστολή έχουν αναφερθεί. Ο συνδιασμός θα πρέπει να αποφεύγεται, εκτός αν το όφελος υπερτερεί του αυξημένου κινδύνου των συστηματικών παρενεργειών των γλυκορτικοστεροειδών.

Σε μια μικρή μελέτη με υγιείς εθελοντές, ο ελάχιστα λιγότερο ισχυρός αναστολέας του CYP3A η κετοконаζόλη αύξησε την έκθεση σε προπιονική φλουτিকাζόνη μετά από μία εισπνοή κατά 150%. Αυτό είχε ως αποτέλεσμα μια μεγαλύτερη μείωση της κορτιζόλης στο πλάσμα σε σύγκριση με εκείνη μόνο με την προπιονική φλουτিকাζόνη. Ταυτόχρονη αγωγή με άλλους ισχυρούς αναστολείς του CYP3A, όπως η ιτρακοναζόλη, αναμένεται επίσης να αυξήσει τη συστηματική έκθεση στην προπιονική φλουτিকাζόνη και τον κίνδυνο συστηματικών παρενεργειών. Συνιστάται προσοχή και εάν είναι δυνατόν θα πρέπει να αποφεύγεται η μακροχρόνια θεραπεία με τέτοια φάρμακα.

Ταυτόχρονη αγωγή με άλλους ισχυρούς αναστολείς του CYP3A, συμπεριλαμβανομένων των προϊόντων που περιέχουν κομπισιστάτη, αναμένεται να αυξήσει τον κίνδυνο συστηματικών παρενεργειών.

Μελέτες έχουν δείξει ότι άλλοι αναστολείς του κυτοχρώματος P450 3A4 παράγουν αμελητέες (ερυθρομυκίνη) και μικρές (κετοконаζόλη) αυξήσεις στη συστηματική έκθεση σε προπιονική φλουτিকাζόνη χωρίς αξιοσημείωτες μειώσεις στις συγκεντρώσεις κορτιζόλης στον ορό. Παρόλα αυτά, χρειάζεται προσοχή όταν συγχωρηγούνται ισχυροί αναστολείς του κυτοχρώματος P450 3A4 (π.χ. κετοконаζόλη) καθώς υπάρχει ο δυνητικός κίνδυνος για αυξημένη συστηματική έκθεση σε προπιονική φλουτিকাζόνη.

4.6 Γονιμότητα, κύηση και γαλουχία

Κύηση

Δεν υπάρχουν επαρκή στοιχεία για την ασφάλεια της προπιονικής φλουτικαζόνης στην κύηση σε ανθρώπους. Μελέτες αναπαραγωγής σε ζώα έδειξαν μόνο τις χαρακτηριστικές επιδράσεις των γλυκοκορτικοειδών σε συστηματική έκθεση μεγαλύτερη από την παρατηρούμενη μετά από χορήγηση της συνιστώμενης θεραπευτικής δόσης με εισπνοή. Δοκιμές γονοτοξικότητας δεν έδειξαν μεταλαξιογόνο δυναμικό. Εν τούτοις, όπως με όλα τα φάρμακα, η χορήγηση προπιονικής φλουτικαζόνης κατά την κύηση θα πρέπει να εξετάζεται μόνο εάν το όφελος για τη μητέρα είναι μεγαλύτερο από τον πιθανό κίνδυνο για το έμβρυο.

Θηλασμός

Η απέκκριση της προπιονικής φλουτικαζόνης στο μητρικό γάλα στον άνθρωπο δεν έχει εξετασθεί. Η υποδόρια χορήγηση προπιονικής φλουτικαζόνης σε θηλάζοντες επίμυς οδήγησε σε επίπεδα του φαρμάκου που ήταν μετρήσιμα στο πλάσμα και ενδείξεις παρουσίας προπιονικής φλουτικαζόνης στο μητρικό γάλα. Εν τούτοις, τα επίπεδα στο πλάσμα είναι πιθανό να είναι χαμηλά σε ασθενείς μετά από εισπνοή συνιστώμενων δόσεων. Όταν χρησιμοποιείται προπιονική φλουτικαζόνη σε μητέρες που θηλάζουν, τα θεραπευτικά οφέλη πρέπει να σταθμίζονται έναντι των πιθανών κινδύνων για τη μητέρα και το μωρό.

4.7 Επιδράσεις στην ικανότητα οδήγησης και χειρισμού μηχανημάτων

Η προπιονική φλουτικαζόνη δεν είναι πιθανό να έχει επίδραση.

4.8 Ανεπιθύμητες ενέργειες

Οι ανεπιθύμητες ενέργειες περιγράφονται παρακάτω ανά κατηγορία οργανικού συστήματος και συχνότητα. Οι συχνότητες ορίζονται ως: πολύ συχνές ($\geq 1/10$), συχνές ($\geq 1/100$ έως $< 1/10$), όχι συχνές ($\geq 1/1.000$ έως $< 1/100$), σπάνιες ($\geq 1/10.000$ έως $< 1/1.000$), πολύ σπάνιες ($< 1/10.000$) περιλαμβανομένων μεμονωμένων αναφορών και μη γνωστές (δεν μπορούν να εκτιμηθούν με βάση τα διαθέσιμα δεδομένα).

Οι πολύ συχνές, συχνές και όχι συχνές ανεπιθύμητες ενέργειες γενικά υπολογίστηκαν από στοιχεία κλινικών μελετών. Οι σπάνιες και πολύ σπάνιες ανεπιθύμητες ενέργειες γενικά υπολογίστηκαν από στοιχεία αυθόρμητων αναφορών.

Κατηγορία Οργανικού Συστήματος	Ανεπιθύμητη Ενέργεια	Συχνότητα
Λοιμώξεις και παρασιτώσεις	Μονιλίαση στο στόμα και το φάρυγγα. Πνευμονία (σε ασθενείς με ΧΑΠ) Οισοφαγική μονιλίαση	Πολύ συχνές Συχνές Σπάνιες
Διαταραχές του ανοσοποιητικού συστήματος	Αντιδράσεις υπερευαισθησίας με τις ακόλουθες εκδηλώσεις:	
	Δερματικές αντιδράσεις υπερευαισθησίας.	Όχι συχνές
	Αγγειοοίδημα (κυρίως οίδημα προσώπου και στοματοφάρυγγα)	Πολύ σπάνιες
	Αναπνευστικά συμπτώματα (δύσπνοια και/ή βρογχόσπασμος)	Πολύ σπάνιες
	Αναφυλακτικές αντιδράσεις	Πολύ σπάνιες

Διαταραχές του ενδοκρινικού συστήματος	Σύνδρομο Cushing, χαρακτηριστικά τύπου Cushing, επινεφριδιακή καταστολή, καθυστέρηση της ανάπτυξης σε παιδιά και εφήβους, μείωση της οστικής πυκνότητας, καταρράκτης, γλαύκωμα	Πολύ σπάνιες
Διαταραχές του μεταβολισμού και της θρέψης	Υπεργλυκαιμία (βλέπε παράγραφο 4.4 «Ειδικές προειδοποιήσεις και προφυλάξεις κατά τη χρήση»)	Πολύ σπάνιες
Ψυχιατρικές διαταραχές	Άγχος, διαταραχές του ύπνου, μεταβολές στη συμπεριφορά συμπεριλαμβανομένης της υπερδραστηριότητας, και της ευερεθιστότητας (κυρίως στα παιδιά) Κατάθλιψη, επιθετικότητα (κυρίως στα παιδιά).	Πολύ σπάνιες Μη γνωστές
Διαταραχές του αναπνευστικού συστήματος, του θώρακα και του μεσοθωρακίου	Βράγχος φωνής/ δυσφωνία Παράδοξος βρογχόσπασμος Επίσταξη	Συχνές Πολύ σπάνιες Μη γνωστές
Διαταραχές του γαστρεντερικού	Δυσπεψία	Πολύ σπάνιες
Διαταραχές του δέρματος και του υποδόριου ιστού	Μώλωπες	Συχνές
Διαταραχές του μυοσκελετικού συστήματος και του συνδετικού ιστού	Αρθραλγία	Πολύ σπάνιες

Σε ορισμένους ασθενείς εκδηλώνεται βράγχος φωνής και μονιλίαση (άφθα) στο στόμα και το λάρυγγα. Αυτοί οι ασθενείς μπορεί να βοηθηθούν ξεπλένοντας το στόμα τους με νερό μετά την εισπνοή από τον εκνεφωτή. Η συμπτωματική μονιλίαση μπορεί να θεραπευτεί με αγωγή με τοπικά αντιμυκητιασικά καθώς συνεχίζεται το Flusonide.

Πιθανές συστηματικές επιδράσεις περιλαμβάνουν σύνδρομο Cushing, χαρακτηριστικά τύπου Cushing, επινεφριδιακή καταστολή, καθυστέρηση της ανάπτυξης, μείωση της οστικής πυκνότητας, καταρράκτης, γλαύκωμα (βλέπε παράγραφο 4.4 Ειδικές προειδοποιήσεις και προφυλάξεις κατά τη χρήση).

Όπως και με άλλες εισπνεόμενες θεραπείες, μπορεί να εμφανισθεί παράδοξος βρογχόσπασμος (βλέπε παράγραφο 4.4 «Ειδικές προειδοποιήσεις και προφυλάξεις κατά τη χρήση»). Αυτό θα πρέπει αμέσως να αντιμετωπιστεί με ένα εισπνεόμενο βρογχοδιασταλτικό ταχείας δράσης. Το Flusonide θα πρέπει αμέσως να διακοπεί, να γίνει εκτίμηση του ασθενούς και αν χρειασθεί να εφαρμοστεί εναλλακτική θεραπεία.

Υπήρξαν αυξημένες αναφορές πνευμονίας σε μελέτες με ασθενείς με ΧΑΠ που έλαβαν προπιονική φλουτικαζόνη 500 mcg. Οι επαγγελματίες υγείας θα πρέπει να είναι σε επαγρύπνηση για την πιθανότητα ανάπτυξης πνευμονίας σε ασθενείς με ΧΑΠ καθώς

τα κλινικά χαρακτηριστικά της πνευμονίας και των παροξύνσεων συχνά επικαλύπτονται.

Αναφορά πιθανολογούμενων ανεπιθύμητων ενεργειών

Η αναφορά πιθανολογούμενων ανεπιθύμητων ενεργειών μετά από τη χορήγηση άδειας κυκλοφορίας του φαρμακευτικού προϊόντος είναι σημαντική. Επιτρέπει τη συνεχή παρακολούθηση της σχέσης οφέλους-κινδύνου του φαρμακευτικού προϊόντος. Ζητείται από τους επαγγελματίες υγείας να αναφέρουν οποιεσδήποτε πιθανολογούμενες ανεπιθύμητες ενέργειες μέσω του εθνικού συστήματος αναφοράς:

Εθνικός Οργανισμός Φαρμάκων

Μεσογείων 284

15562 Χολαργός, Αθήνα

Τηλ: 213 2040380/337

Φαξ: 210 6549585

Ιστότοπος: <http://www.eof.gr>

4.9 Υπερδοσολογία

Οξεία εισπνοή προπιονικής φλουטיκαζόνης σε υπερβολικές δόσεις συγκριτικά με τις συνιστώμενες μπορεί να οδηγήσει σε προσωρινή καταστολή της επινεφριδιακής λειτουργίας. Στην περίπτωση αυτή δεν χρειάζεται να γίνει καμία επείγουσα ενέργεια καθώς η επινεφριδιακή λειτουργία ανακάμπτει σε λίγες μέρες, όπως πιστοποιείται από τις μετρήσεις κορτιζόλης στο πλάσμα.

Εν τούτοις εάν υψηλότερη από τη συνιστώμενη δοσολογία συνεχιστεί για παρατεταμένες περιόδους, μπορεί σε ένα βαθμό να έχει ως αποτέλεσμα την επινεφριδιακή καταστολή. Η παρακολούθηση της επινεφριδιακής επάρκειας μπορεί να είναι απαραίτητη. Σε περιπτώσεις υπερβολικής δόσης προπιονικής φλουτικαζόνης, η θεραπεία μπορεί ακόμη να συνεχιστεί σε κατάλληλη δοσολογία για τον έλεγχο των συμπτωμάτων.

Χρόνια: Ανατρέξτε στην παράγραφο 4.4: Κίνδυνος καταστολής επινεφριδιακής λειτουργίας.

Έλεγχος της επινεφριδιακής επάρκειας μπορεί να ενδείκνυται. Η αγωγή με εισπνεόμενη προπιονική φλουτικαζόνη θα πρέπει να συνεχίζεται σε επαρκή δοσολογία για τον έλεγχο του άσθματος.

Αγωγή

Οι ασθενείς που λαμβάνουν υψηλότερες από τις εγκεκριμένες δόσεις θα πρέπει να αντιμετωπίζονται προσεκτικά και η δόση να μειώνεται σταδιακά.

5. ΦΑΡΜΑΚΟΛΟΓΙΚΕΣ ΙΔΙΟΤΗΤΕΣ

5.1 Φαρμακοδυναμικές ιδιότητες

Φαρμακοθεραπευτική κατηγορία: Άλλα φάρμακα για τις αποφρακτικές παθήσεις των αεροφόρων οδών, εισπνεόμενα, γλυκοκορτικοειδή

Κωδικός ATC: R03BA05

Η προπιονική φλουτικαζόνη χορηγούμενη σε εισπνοές στις συνιστώμενες δόσεις, έχει ισχυρή γλυκοκορτικοειδική αντιφλεγμονώδη δράση στους πνεύμονες, με αποτέλεσμα να μειώνονται τα συμπτώματα και οι παροξύνσεις του άσθματος.

5.2 Φαρμακοκινητικές ιδιότητες

Απορρόφηση

Η απόλυτη βιοδιαθεσιμότητα της προπιονικής φλουτικαζόνης για καθεμία από τις διαθέσιμες συσκευές εισπνοής υπολογίστηκε με βάση τη σύγκριση μεταξύ των φαρμακοκινητικών τιμών που ελήφθησαν για εισπνοή και ενδοφλέβια χορήγηση, εντός μελετών και μεταξύ μελετών. Σε υγιή ενήλικα άτομα, η εκτιμώμενη απόλυτη βιοδιαθεσιμότητα της προπιονικής φλουτικαζόνης που χορηγείται από τη συσκευή Diskus ή από συσκευή εισπνοής χωρίς CFC είναι 7,8% και 10,9%, αντίστοιχα.

Σε ασθενείς με άσθμα, παρατηρήθηκε χαμηλότερη συστηματική έκθεση στην εισπνεόμενη προπιονική φλουτικαζόνη. Η συστηματική απορρόφηση συμβαίνει κυρίως διαμέσου των πνευμόνων, και είναι αρχικά ταχεία, και στη συνέχεια παρατεταμένη. Το μέρος της μη εισπνεόμενης δόσης μπορεί να καταποθεί, αλλά η συμβολή του στη συστηματική έκθεση είναι ελάχιστη λόγω της χαμηλής υδατοδιαλυτότητας και του προσυστημικού μεταβολισμού, έχοντας ως αποτέλεσμα βιοδιαθεσιμότητα από το στόμα λιγότερο από 1%. Η συστηματική έκθεση αυξάνεται γραμμικά με αυξημένη εισπνεόμενη δόση.

Κατανομή

Η προπιονική φλουτικαζόνη χαρακτηρίζεται από μεγάλο όγκο κατανομής σε σταθερή κατάσταση (περίπου 300 λίτρα). Η δέσμευση με τις πρωτεΐνες του πλάσματος είναι μέτρια αυξημένη (91%).

Βιομετασχηματισμός

Η προπιονική φλουτικαζόνη αποβάλλεται πολύ γρήγορα από τη συστηματική κυκλοφορία, κυρίως με μεταβολισμό από το ένζυμο CYP3A4 του κυτοχρώματος P450, με το σχηματισμό ενός ανενεργού μεταβολίτη με λειτουργία καρβοξυλικού οξέος. Συνιστάται προσοχή στην ταυτόχρονη χορήγηση γνωστών αναστολέων του CYP3A4, λόγω της πιθανότητας αυξημένης συστηματικής έκθεσης σε προπιονική φλουτικαζόνη.

Αποβολή

Η φαρμακοκινητική της προπιονικής φλουτικαζόνης χαρακτηρίζεται από υψηλή κάθαρση πλάσματος (1.150 ml/min) και τελικό χρόνο ημίσειας ζωής περίπου 8 ώρες. Η νεφρική κάθαρση της προπιονικής φλουτικαζόνης είναι αμελητέα (<0,2%), με λιγότερο από 5% να αντιστοιχεί στον μεταβολίτη.

5.3 Προκλινικά δεδομένα για την ασφάλεια

Γενικά, οι τοξικολογικές μελέτες έδειξαν μόνο τυπικές εκδηλώσεις της κατηγορίας των ισχυρών κορτικοστεροειδών, και αυτές μόνο σε υπερβολικές δόσεις σε σχέση με τις συνιστώμενες για θεραπευτική χρήση. Εν τούτοις, εκδηλώσεις υπερδοσολογίας κορτικοστεροειδών εμφανίστηκαν σε νεαρούς αρουραίους με συστηματικές δόσεις προπιονικής φλουτικαζόνης παρόμοιες με τη μέγιστη δόση για παιδιά.

Με επαναλαμβανόμενες δόσεις σε μελέτες τοξικότητας, μελέτες αναπαραγωγής ή μελέτες τερατογένεσης δεν διαπιστώθηκαν νέες επιδράσεις. Η προπιονική φλουτικαζόνη *in vitro* και *in vivo* στερείται μεταλλαξιογόνου δράσης και σε

πειραματόζωα δεν έδειξε να έχει ογκογόνο δυναμικό. Στα πειραματόζωα δεν προκαλεί ερεθισμό και ευαισθητοποίηση.

6. ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΕΣ ΠΛΗΡΟΦΟΡΙΕΣ

6.1 Κατάλογος εκδόχων

Πολυσορβικό 20
Μονολαυρική σορβιτάνη
Δισόξινο διυδρικό φωσφορικό νάτριο
Άνυδρο διβασικό φωσφορικό νάτριο
Χλωριούχο νάτριο
Ύδωρ για ενέσιμα

6.2 Ασυμβατότητες

Δεν έχουν αναφερθεί.

6.3 Διάρκεια ζωής

3 χρόνια στην κλειστή συσκευασία.

Διάρκεια ζωής κατά τη χρήση:

Μετά το πρώτο άνοιγμα του φακέλου: Χρησιμοποιήστε μέσα σε 1 μήνα, φυλάξτε όπως αναφέρεται στην παράγραφο 6.4.

Μετά το πρώτο άνοιγμα του περιέκτη μιας δόσης: Χρησιμοποιήστε μέσα σε 24 ώρες, φυλάξτε όπως αναφέρεται στην παράγραφο 6.4.

6.4 Ιδιαίτερες προφυλάξεις κατά την φύλαξη του προϊόντος

Δεν απαιτούνται ιδιαίτερες συνθήκες θερμοκρασίας φύλαξης για την κλειστή συσκευασία. Φυλάσσετε τις φύσιγγες στον εξωτερικό φάκελο και κουτί για να προστατεύονται από το φως. Μην καταψύχετε.

Για συνθήκες φύλαξης μετά το πρώτο άνοιγμα του φαρμακευτικού προϊόντος:

Μετά το πρώτο άνοιγμα του φακέλου: Φυλάσσετε σε θερμοκρασία μικρότερη των 25°C και προστατέψτε από το φως. Μην καταψύχετε.

Μετά το πρώτο άνοιγμα του περιέκτη μιας δόσης (φύσιγγα): Φυλάσσετε στο ψυγείο (2-8°C) και προστατέψτε από το φως.

6.5 Φύση και συστατικά του περιέκτη

Φύσιγγες πολυαιθυλενίου χαμηλής πυκνότητας των 2,0 ml.

Οι φύσιγγες τυλίγονται και σφραγίζονται σε φακέλους PET/Al/PE σε ταινίες των πέντε φυσιγγών.

Κάθε κουτί περιέχει 10, 20 ή 30 φύσιγγες (κάθε φάκελος περιέχει μια ταινία των 5 φυσιγγών).

Μπορεί να μην κυκλοφορούν όλες οι συσκευασίες.

6.6 Ιδιαίτερες προφυλάξεις απόρριψης και άλλος χειρισμός

Πριν από τη χρήση είναι σημαντικό να βεβαιωθείτε, ότι τα περιεχόμενα της φύσιγγας είναι καλά αναμεμειγμένα. Ενώ κρατάτε οριζόντια τη φύσιγγα, από την άκρη με την ετικέτα, τινάζτε το άλλο άκρο μερικές φορές και ανακινείτε.

Επαναλάβετε αυτή τη διαδικασία αρκετές φορές έως ότου το σύνολο των περιεχομένων της φύσιγγας, έχει αναμιχθεί πλήρως. Για να ανοίξετε τη φύσιγγα, γυρίστε το καπάκι.

Αραίωση:

Το Flusonide μπορεί να αραιωθεί με 0,9% φυσιολογικό ορρό εάν χρειάζεται, για να βοηθηθεί η χορήγηση μικρών όγκων ή εάν είναι επιθυμητός ένας παρατεταμένος χρόνος χορήγησης. Οποιαδήποτε ποσότητα μη χρησιμοποιημένου εναιωρήματος παραμένει στον εκνεφωτή θα πρέπει να απορριφθεί.

Για λεπτομερείς οδηγίες παρακαλώ να ανατρέξετε στο Φύλλο Οδηγιών Χρήσης σε κάθε συσκευασία.

Ο εκνεφωτής θα πρέπει να χρησιμοποιείται ανάλογα με τις οδηγίες του παρασκευαστή. Συνιστάται να χορηγείτε το Flusonide μέσω επιστομίου (βλέπε Δοσολογία και τρόπος χορήγησης).

Καθώς πολλοί εκνεφωτές λειτουργούν σε βάση συνεχούς ροής, είναι πιθανό ότι μέρος του νεφελοποιημένου φαρμάκου θα απελευθερώνεται στο περιβάλλον. Το Flusonide επομένως θα πρέπει να χορηγείται σε ένα καλά αεριζόμενο δωμάτιο, ιδιαίτερα σε νοσοκομεία όταν διάφοροι ασθενείς μπορεί να χρησιμοποιούν εκνεφωτές ταυτόχρονα.

Κάθε αχρησιμοποίητο φαρμακευτικό προϊόν ή υπόλειμμα πρέπει να απορρίπτεται σύμφωνα με τις κατά τόπους ισχύουσες σχετικές διατάξεις.

7. ΚΑΤΟΧΟΣ ΤΗΣ ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ

Genetic S.p.A.

Via G. Della Monica n. 26

84083 – Castel San Giorgio (SA),

Ιταλία

8. ΑΡΙΘΜΟΣ(ΟΙ) ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ

73484/10-06-2019

9. ΗΜΕΡΟΜΗΝΙΑ ΠΡΩΤΗΣ ΕΓΚΡΙΣΗΣ/ΑΝΑΝΕΩΣΗΣ ΤΗΣ ΑΔΕΙΑΣ

Ημερομηνία πρώτης έγκρισης: 10 Ιουνίου 2019

10. ΗΜΕΡΟΜΗΝΙΑ ΑΝΑΘΕΩΡΗΣΗΣ ΤΟΥ ΚΕΙΜΕΝΟΥ

10/06/2019

1. ΟΝΟΜΑΣΙΑ ΤΟΥ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΟΥ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ

Flusonide 2 mg/2 ml εναιώρημα για εισπνοή με εκνεφωτή

2. ΠΟΙΟΤΙΚΗ ΚΑΙ ΠΟΣΟΤΙΚΗ ΣΥΝΘΕΣΗ

Κάθε φύσιγγα μίας δόσης των 2 ml εναιωρήματος για εισπνοή με εκνεφωτή περιέχει 2 mg προπιονικής φλουטיκαζόνης.

Για τον πλήρη κατάλογο των εκδόχων, βλ. παράγραφο 6.1.

3. ΦΑΡΜΑΚΟΤΕΧΝΙΚΗ ΜΟΡΦΗ

Εναιώρημα για εισπνοή με εκνεφωτή.

Το προϊόν είναι ένα λευκό και ομοιογενές εναιώρημα που περιέχεται σε πλαστικές φύσιγγες.

4. ΚΛΙΝΙΚΕΣ ΠΛΗΡΟΦΟΡΙΕΣ

4.1 Θεραπευτικές ενδείξεις

Σε ενήλικες και εφήβους ηλικίας άνω των 16 ετών το Flusonide μπορεί να χρησιμοποιηθεί:

Για προφυλακτική αντιμετώπιση του σοβαρού χρόνιου άσθματος σε ασθενείς που απαιτούν θεραπεία με υψηλές δόσεις εισπνεόμενων ή από του στόματος κορτικοστεροειδών. Κατά την εισαγωγή της εισπνεόμενης προπιονικής φλουטיκαζόνης πολλοί ασθενείς που αντιμετωπίζονται σήμερα με τα από του στόματος κορτικοστεροειδή μπορεί να είναι σε θέση να μειώσουν σημαντικά, ή να εξαλείψουν, την από του στόματος δόση τους.

Το Flusonide 2mg/2ml δεν έχει άδεια για χρήση σε παιδιά ηλικίας κάτω των 16 ετών και επομένως δεν θα πρέπει να χρησιμοποιείται σε αυτό τον πληθυσμό ασθενών. Τα ισχύοντα κλινικά δεδομένα δεν επιτρέπουν να γίνει κατάλληλη σύσταση για δοσολογία σε αυτό τον πληθυσμό ασθενών.

4.2 Δοσολογία και τρόπος χορήγησης

Δοσολογία

Ενήλικες και εφήβοι ηλικίας άνω των 16 ετών: 500 – 2.000 mcg δύο φορές ημερησίως.

Οι ασθενείς θα πρέπει να παίρνουν μία αρχική δόση εισπνοών προπιονικής φλουטיκαζόνης, η οποία θα είναι κατάλληλη για την σοβαρότητα της πάθησής τους.

Η δόση θα πρέπει να μειώνεται στην κατώτατη δόση στην οποία διατηρείται αποτελεσματικός έλεγχος του άσθματος.

Ασθενείς ειδικών ομάδων:

Δεν χρειάζεται ρύθμιση της δοσολογίας σε ηλικιωμένους ασθενείς ή σε ασθενείς με ηπατική ή νεφρική ανεπάρκεια.

Οι ασθενείς θα πρέπει να έχουν ενημερωθεί για την προφυλακτική φύση της θεραπείας με εισπνεόμενη προπιονική φλουטיκαζόνη και για το ότι θα πρέπει να τη λαμβάνουν τακτικά ακόμα και όταν είναι ασυμπτωματικοί.

Εάν οι ασθενείς παρατηρήσουν ότι η ανακούφιση με την αγωγή με βρογχοδιασταλτικό βραχείας δράσης γίνεται λιγότερο αποτελεσματική ή ότι χρειάζονται περισσότερες εισπνοές από ότι συνήθως, θα πρέπει να ζητηθεί ιατρική βοήθεια.

Οι ασθενείς πρέπει να λάβουν αρχική δόση εισπνεόμενης με εκνεφωτή προπιονικής φλουτικαζόνης, κατάλληλη για τη σοβαρότητα της νόσου τους. Η δόση μπορεί να αυξηθεί έως ότου επιτευχθεί ο έλεγχος ή να μειωθεί στην ελάχιστη αποτελεσματική δόση σύμφωνα με την ατομική ανταπόκριση.

Παιδιατρικός πληθυσμός

Παιδιά ηλικίας 16 ετών και κάτω: Το Flusonide 2mg/2ml δεν έχει άδεια για χρήση σε παιδιά ηλικίας κάτω των 16 ετών και επομένως δεν θα πρέπει να χρησιμοποιείται σε αυτό τον πληθυσμό ασθενών. Τα ισχύοντα κλινικά δεδομένα δεν επιτρέπουν να γίνει κατάλληλη σύσταση για δοσολογία σε αυτό τον πληθυσμό ασθενών.

Τρόπος χορήγησης

Προφυλάξεις που πρέπει να ληφθούν πριν από το χειρισμό ή τη χορήγηση του φαρμακευτικού προϊόντος

Το Flusonide είναι μόνο για χρήση δια εισπνοής. Θα πρέπει να χορηγείται ως αερόλυμα που παράγεται με την χρήση αεροκίνητου εκνεφωτή, σύμφωνα με τις οδηγίες του ιατρού. Καθώς η απελευθέρωση φαρμάκου από τους εκνεφωτές διαφέρει, πρέπει να ακολουθούνται οι οδηγίες του παρασκευαστή για τη χρήση του εκνεφωτή.

Η χρήση του Flusonide με εκνεφωτές υπερήχων γενικώς δεν συνιστάται.

Το Flusonide δεν πρέπει να χορηγείται με ένεση ή από το στόμα.

Οι ασθενείς θα πρέπει να έχουν ενημερωθεί για την προφυλακτική φύση της θεραπείας με εισπνεόμενη προπιονική φλουτικαζόνη και για το ότι θα πρέπει να τη λαμβάνουν τακτικά.

Συνιστάται η χορήγηση του Flusonide με τη χρήση επιστομίου για να αποφευχθεί η πιθανότητα ατροφικών αλλαγών στο δέρμα του προσώπου, οι οποίες μπορεί να συμβούν με την παρατεταμένη χρήση μάσκας προσώπου. Όταν χρησιμοποιείται η μάσκα προσώπου, το εκτεθειμένο δέρμα θα πρέπει να προστατεύεται χρησιμοποιώντας μια κρέμα φραγμού, ή το πρόσωπο να πλένεται διεξοδικά μετά την αγωγή.

Για οδηγίες σχετικά με την αραίωση του φαρμακευτικού προϊόντος πριν από τη χορήγηση, βλέπε παράγραφο 6.6.

4.3 Αντενδείξεις

Υπερευαισθησία στη δραστική ουσία ή σε κάποιο από τα έκδοχα που αναφέρονται στην παράγραφο 6.1.

4.4 Ειδικές προειδοποιήσεις και προφυλάξεις κατά τη χρήση

Η αντιμετώπιση του άσθματος θα πρέπει κανονικά να ακολουθεί ένα πρόγραμμα προσέγγισης βήμα προς βήμα, και η ανταπόκριση του ασθενούς θα πρέπει να ελέγχεται κλινικά καθώς και με δοκιμές της πνευμονικής λειτουργίας.

Το Flusonide δεν έχει σχεδιαστεί για την ανακούφιση των οξέων συμπτωμάτων για τα οποία απαιτείται ένα βραχείας δράσης βρογχοδιασταλτικό. Στους ασθενείς θα πρέπει να έχει δοθεί συμβουλή να έχουν ένα τέτοιο φάρμακο διάσωσης διαθέσιμο. Το Flusonide προορίζεται για τακτική καθημερινή προφυλακτική αγωγή.

Το Flusonide δεν μπορεί να αντικαταστήσει τα ενέσιμα ή από του στόματος κορτικοστεροειδή σε καταστάσεις ανάγκης (π.χ. απειλητικό για τη ζωή άσθμα).

Το οξύ άσθμα απαιτεί τακτική ιατρική αξιολόγηση, η οποία συμπεριλαμβάνει δοκιμές της πνευμονικής λειτουργίας, καθώς οι ασθενείς διατρέχουν κίνδυνο σοβαρών κρίσεων και ακόμα και θανάτου. Αύξηση στη χρήση εισπνεόμενων β2 διεγερτών βραχείας δράσης για την ανακούφιση των συμπτωμάτων αποτελεί ένδειξη μείωσης του ελέγχου του άσθματος. Εάν οι ασθενείς διαπιστώσουν ότι η αγωγή ανακούφισης με βραχείας δράσης βρογχοδιασταλτικό γίνεται λιγότερο αποτελεσματική, ή εάν χρειάζονται περισσότερες εισπνοές από ότι συνήθως, θα πρέπει να ζητηθεί ιατρική βοήθεια. Σε αυτή την περίπτωση οι ασθενείς θα πρέπει να επαναξιολογηθούν και θα πρέπει να ληφθεί υπόψη η ανάγκη για αυξημένη αντιφλεγμονώδη θεραπεία (π.χ. υψηλότερες δόσεις εισπνεόμενων κορτικοστεροειδών ή μία αγωγή κορτικοστεροειδών από το στόμα). Οι οξείες παροξύνσεις του άσθματος θα πρέπει να αντιμετωπίζονται με τον συνηθισμένο τρόπο.

Υπάρχουν πολύ σπάνιες αναφορές για αύξηση των επιπέδων της γλυκόζης του αίματος σε ασθενείς με ή χωρίς ιστορικό σακχαρώδη διαβήτη (βλέπε παράγραφο 4.8 «Ανεπιθύμητες ενέργειες»). Αυτό θα πρέπει να λαμβάνεται υπόψη όταν συνταγογραφείται σε ασθενείς με ιστορικό σακχαρώδους διαβήτη.

Όπως με άλλες εισπνεόμενες θεραπείες, μπορεί να εμφανισθεί παράδοξος βρογχόσπασμος με άμεση αύξηση του συριγμού μετά τη δόση. Το Flusonide θα πρέπει να διακοπεί αμέσως, να γίνει εκτίμηση του ασθενούς και αν χρειασθεί να χρησιμοποιηθεί εναλλακτική θεραπεία.

Συστηματικές δράσεις εισπνεόμενων κορτικοστεροειδών μπορεί να παρουσιαστούν, ιδιαίτερα σε υψηλές δόσεις που χορηγούνται για παρατεταμένες χρονικές περιόδους. Αυτές οι δράσεις είναι πολύ λιγότερο πιθανόν να εμφανισθούν από ότι με τη χορήγηση κορτικοστεροειδών από το στόμα. Στις πιθανές συστηματικές δράσεις περιλαμβάνονται το σύνδρομο Cushing, χαρακτηριστικά τύπου Cushing, η επινεφριδιακή καταστολή, η καθυστέρηση της ανάπτυξης στα παιδιά και στους εφήβους, η μείωση της οστικής πυκνότητας, ο καταρράκτης και το γλαύκωμα και σπανιότερα, μια σειρά ψυχολογικών επιδράσεων ή επιδράσεων στη συμπεριφορά, όπως ψυχοκινητική υπερδραστηριότητα, διαταραχές ύπνου, άγχος, κατάθλιψη ή επιθετικότητα (ιδιαίτερα σε παιδιά). Συνεπώς, είναι σημαντικό η δόση των εισπνεόμενων κορτικοστεροειδών να επανεκτιμάται τακτικά και να μειώνεται στο χαμηλότερο επίπεδο στο οποίο μπορεί να διατηρηθεί αποτελεσματικός έλεγχος του άσθματος.

Παρατεταμένη αγωγή με υψηλές δόσεις εισπνεόμενων κορτικοστεροειδών μπορεί να έχουν ως αποτέλεσμα την καταστολή των επινεφριδίων και την οξεία επινεφριδική κρίση. Τα παιδιά ηλικίας < 16 ετών που παίρνουν υψηλότερες από τις εγκεκριμένες δόσεις φλουτικαζόνης (συνήθως $\geq 1.000 \text{ mcg/ημέρα}$) ενδέχεται να διατρέχουν ιδιαίτερο κίνδυνο. Οι καταστάσεις, οι οποίες θα μπορούσαν ενδεχομένως να προκαλέσουν οξεία επινεφριδική κρίση, περιλαμβάνουν τραύμα, χειρουργική επέμβαση, λοίμωξη ή οποιαδήποτε ταχεία μείωση της δοσολογίας. Τα συμπτώματα που παρουσιάζονται είναι συνήθως ασαφή και μπορεί να περιλαμβάνουν ανορεξία, κοιλιακό άλγος, απώλεια βάρους, κόπωση, κεφαλαλγία, ναυτία, έμετο, μειωμένο επίπεδο συνείδησης, υπογλυκαιμία και επιληπτικές κρίσεις. Η πρόσθετη συστηματική κάλυψη με κορτικοστεροειδή θα πρέπει να εξετάζεται κατά τη διάρκεια περιόδων στρες ή προγραμματισμένης χειρουργικής επέμβασης.

Σε παιδιά που λαμβάνουν παρατεταμένη αγωγή εισπνεόμενων κορτικοστεροειδών, συνιστάται τακτικός έλεγχος του ύψους τους. Αν παρατηρηθεί επιβράδυνση της ανάπτυξης, η θεραπεία θα πρέπει να επανεξεταστεί με στόχο τη μείωση της δόσης των εισπνεόμενων κορτικοστεροειδών, αν είναι δυνατόν στο χαμηλότερο επίπεδο στο οποίο μπορεί να διατηρηθεί αποτελεσματικός έλεγχος του άσθματος. Επιπρόσθετα θα πρέπει να μελετηθεί το ενδεχόμενο παραπομπής του ασθενή σε ειδικό παιδο-πνευμονολόγο.

Ορισμένα άτομα μπορούν να επιδείξουν μεγαλύτερη ευαισθησία στις επιδράσεις των εισπνεόμενων κορτικοστεροειδών από ότι οι περισσότεροι ασθενείς.

Τα πλεονεκτήματα της θεραπείας εισπνοών προπιονικής φλουτικαζόνης θα πρέπει να ελαχιστοποιήσουν την ανάγκη για στεροειδή από το στόμα. Εν τούτοις, οι ασθενείς που μεταφέρονται από στεροειδή από το στόμα παραμένουν σε κίνδυνο μειωμένης επινεφριδιακής επάρκειας για σημαντικό διάστημα μετά τη μεταφορά τους σε εισπνεόμενη προπιονική φλουτικαζόνη. Η πιθανότητα εμφάνισης ανεπιθύμητων ενεργειών είναι δυνατό να παραταθεί για κάποιο χρονικό διάστημα.

Αυτοί οι ασθενείς μπορεί να χρειάζονται εξειδικευμένες συμβουλές για να καθοριστεί η έκταση της επινεφριδιακής ανεπάρκειας πριν από τις προγραμματισμένες παρεμβάσεις. Η πιθανότητα υπολειπόμενης διαταραχής της επινεφριδιακής ανταπόκρισης θα πρέπει πάντα να λαμβάνεται υπόψη σε επείγουσες (ιατρικές ή χειρουργικές) και σε προγραμματισμένες καταστάσεις που ενδέχεται να προκαλέσουν στρες, και να εξετάζεται το ενδεχόμενο κατάλληλης θεραπείας με κορτικοστεροειδή.

Οι ασθενείς θα πρέπει να λαμβάνουν μια δόση κατάλληλη για τη σοβαρότητα της νόσου τους. Η δόση πρέπει να τιτλοδοτείται στη χαμηλότερη δόση στην οποία διατηρείται αποτελεσματικός έλεγχος του άσθματος. Εάν ο έλεγχος δεν μπορεί να διατηρηθεί, μπορεί να είναι απαραίτητη η χρήση συστημικού στεροειδούς ή/και αντιβιοτικού.

Η αντικατάσταση της συστηματικής αγωγής στεροειδών με εισπνεόμενη θεραπεία αποκαλύπτει μερικές φορές αλλεργίες όπως αλλεργική ρινίτιδα ή έκζεμα που προηγουμένως ελέγχονταν από το συστηματικό φάρμακο. Αυτές οι αλλεργίες θα πρέπει να αντιμετωπίζονται συμπτωματικά με αντισταμινικά ή/και τοπικά παρασκευάσματα, συμπεριλαμβανομένων τοπικών στεροειδών.

Όπως συμβαίνει με όλα τα εισπνεόμενα κορτικοστεροειδή, απαιτείται ιδιαίτερη προσοχή σε ασθενείς με ενεργό ή λανθάνουσα πνευμονική φυματίωση.

Κατά τη διάρκεια της χρήσης μετά την κυκλοφορία, έχουν αναφερθεί κλινικά σημαντικές αλληλεπιδράσεις φαρμάκων σε ασθενείς που λαμβάνουν προπιονική φλουτικαζόνη και ριτοναβίρη, με αποτέλεσμα συστηματικά φαινόμενα κορτικοστεροειδών, συμπεριλαμβανομένου του συνδρόμου Cushing και της καταστολής των επινεφριδίων. Επομένως, η ταυτόχρονη χρήση της προπιονικής φλουτικαζόνης και της ριτοναβίρης θα πρέπει να αποφεύγεται, εκτός εάν το πιθανό όφελος για τον ασθενή υπερτερεί του κινδύνου συστηματικών παρενεργειών των κορτικοστεροειδών (βλέπε Αλληλεπιδράσεις).

Η θεραπεία με το Flusonide δεν θα πρέπει να διακόπτεται απότομα.

Κατά τη μεταφορά ασθενών που λαμβάνουν θεραπεία με στεροειδή από το στόμα:

Η μεταφορά ασθενών εξαρτώμενων από στεροειδή που λαμβάνονται από το στόμα στο Flusonide καθώς και η μετέπειτα διαχείρισή τους χρειάζεται ιδιαίτερη προσοχή, επειδή η αποκατάσταση της μειωμένης επινεφριδιακής λειτουργίας, από την παρατεταμένη συστηματική θεραπεία με στεροειδή, μπορεί να χρειαστεί σημαντικό χρονικό διάστημα.

Ασθενείς που έχουν χρησιμοποιήσει συστηματικά στεροειδή για μεγάλα χρονικά διαστήματα ή έχουν πάρει μεγάλες δόσεις, μπορεί να παρουσιάσουν καταστολή του φλοιού των επινεφριδίων. Σ' αυτές τις περιπτώσεις η λειτουργία των επινεφριδίων πρέπει να ελέγχεται τακτικά και να μειώνεται προσεκτικά η δόση του συστηματικού στεροειδούς.

Μετά περίπου από μία εβδομάδα, αρχίζει βαθμιαία η μείωση του συστηματικού στεροειδούς. Η μείωση της δοσολογίας πρέπει να προσαρμόζεται ανάλογα με τη θεραπεία συντήρησης του συστηματικού στεροειδούς και να πραγματοποιείται σε διαστήματα όχι μικρότερα από μία εβδομάδα. Γενικά, για δόσεις συντήρησης με πρεδνιζολόνη (ή το ισοδύναμό της) των 10mg ημερησίως ή λιγότερο, η μείωση της δοσολογίας δεν πρέπει να είναι μεγαλύτερη από 1mg τη ημέρα και για μεσοδιαστήματα όχι μικρότερα μίας εβδομάδας. Για δόσεις συντήρησης με πρεδνιζολόνη που υπερβαίνουν τα 10 mg ημερησίως, μπορεί να είναι σκόπιμο να χρησιμοποιούνται προσεκτικά, μεγαλύτερες μειώσεις της δόσης σε διαστήματα μίας εβδομάδας.

Ορισμένοι ασθενείς αισθάνονται κάποια αδιαθεσία, με μη συγκεκριμένο τρόπο, κατά τη φάση της διακοπής παρά τη θεραπεία συντήρησης ή ακόμη και παρά τη βελτίωση της αναπνευστικής λειτουργίας. Θα πρέπει να ενθαρρύνονται να επιμείνουν με την εισπνεόμενη προπιονική φλουτικαζόνη και να συνεχίσουν τη μείωση του συστηματικού στεροειδούς, εκτός και αν υπάρχουν αντικειμενικά σημεία ανεπάρκειας των επινεφριδίων.

Ασθενείς που διακόπτουν τα στεροειδή από το στόμα και των οποίων η λειτουργία του φλοιού των επινεφριδίων είναι ακόμη μειωμένη, πρέπει να έχουν πάντα μαζί τους κάρτα η οποία να προειδοποιεί ότι χρειάζονται συμπληρωματική θεραπεία με συστηματικά στεροειδή σε περιόδους που αντιμετωπίζουν stress, όπως π.χ. επιδείνωση των ασθματικών κρίσεων, πνευμονικές λοιμώξεις, σοβαρή συνοδός νόσος, χειρουργική επέμβαση, τραύμα κ.τ.λ.

Η ριτοναβίρη μπορεί να αυξήσει σημαντικά τη συγκέντρωση της προπιονικής φλουτικαζόνης στο πλάσμα. Συνεπώς, η ταυτόχρονη χρήση θα πρέπει να αποφεύγεται, εκτός εάν το πιθανό όφελος για τον ασθενή υπερτερεί του κινδύνου συστηματικών

παρενεργειών των κορτικοστεροειδών. Υπάρχει επίσης αυξημένος κίνδυνος συστηματικών παρενεργειών όταν συνδυάζεται η προπιονική φλουτिकाζόνη με άλλους ισχυρούς αναστολείς του CYP3A (βλ. 4.5 Αλληλεπιδράσεις με άλλα φαρμακευτικά προϊόντα και άλλες μορφές αλληλεπίδρασης).

4.5 Αλληλεπιδράσεις με άλλα φαρμακευτικά προϊόντα και άλλες μορφές αλληλεπίδρασης

Υπό κανονικές συνθήκες, μετά από χορήγηση εισπνεόμενων δόσεων, επιτυγχάνονται χαμηλές συγκεντρώσεις προπιονικής φλουτिकाζόνης στο πλάσμα, λόγω του αυξημένου μεταβολισμού πρώτης διόδου και της υψηλής συστηματικής κάθαρσης που επιτυγχάνεται από το κυτόχρωμα P450 3A4 στο έντερο και το ήπαρ. Επομένως, κλινικά σημαντικές φαρμακευτικές αλληλεπιδράσεις με προπιονική φλουτिकाζόνη δεν είναι πιθανές.

Μία μελέτη αλληλεπιδράσεων σε υγιή άτομα με ενδορινική προπιονική φλουτिकाζόνη έδειξε ότι η ριτοναβίρη (ένας εξαιρετικά ισχυρός αναστολέας του κυτοχρώματος P450 3A4) 100 mg δύο φορές ημερησίως αύξησε τις συγκεντρώσεις προπιονικής φλουτिकाζόνης στο πλάσμα εκατοντάδες φορές, με αποτέλεσμα σημαντικά μειωμένες συγκεντρώσεις κορτιζόλης στον ορό. Δεν υπάρχουν πληροφορίες σχετικά με την αλληλεπίδραση αυτή για την εισπνεόμενη προπιονική φλουτिकाζόνη, αλλά αναμένεται σημαντική αύξηση των επιπέδων της προπιονικής φλουτिकाζόνης στο πλάσμα. Περιστατικά συνδρόμου Cushing και επινεφριδιακή καταστολή έχουν αναφερθεί. Ο συνδιασμός θα πρέπει να αποφεύγεται, εκτός αν το όφελος υπερτερεί του αυξημένου κινδύνου των συστηματικών παρενεργειών των γλυκορτικοστεροειδών.

Σε μια μικρή μελέτη με υγιείς εθελοντές, ο ελάχιστος λιγότερο ισχυρός αναστολέας του CYP3A η κετοконаζόλη αύξησε την έκθεση σε προπιονική φλουτिकाζόνη μετά από μία εισπνοή κατά 150%. Αυτό είχε ως αποτέλεσμα μια μεγαλύτερη μείωση της κορτιζόλης στο πλάσμα σε σύγκριση με εκείνη μόνο με την προπιονική φλουτिकाζόνη. Ταυτόχρονη αγωγή με άλλους ισχυρούς αναστολείς του CYP3A, όπως η ιτρακοναζόλη, αναμένεται επίσης να αυξήσει τη συστηματική έκθεση στην προπιονική φλουτिकाζόνη και τον κίνδυνο συστηματικών παρενεργειών. Συνιστάται προσοχή και εάν είναι δυνατόν θα πρέπει να αποφεύγεται η μακροχρόνια θεραπεία με τέτοια φάρμακα.

Ταυτόχρονη αγωγή με άλλους ισχυρούς αναστολείς του CYP3A, συμπεριλαμβανομένων των προϊόντων που περιέχουν κομπιστάτη, αναμένεται να αυξήσει τον κίνδυνο συστηματικών παρενεργειών.

Μελέτες έχουν δείξει ότι άλλοι αναστολείς του κυτοχρώματος P450 3A4 παράγουν αμελητέες (ερυθρομυκίνη) και μικρές (κετοконаζόλη) αυξήσεις στη συστηματική έκθεση σε προπιονική φλουτिकाζόνη χωρίς αξιοσημείωτες μειώσεις στις συγκεντρώσεις κορτιζόλης στον ορό. Παρόλα αυτά, χρειάζεται προσοχή όταν συγχωρηγούνται ισχυροί αναστολείς του κυτοχρώματος P450 3A4 (π.χ. κετοконаζόλη) καθώς υπάρχει ο δυνητικός κίνδυνος για αυξημένη συστηματική έκθεση σε προπιονική φλουτिकाζόνη.

4.6 Γονιμότητα, κύηση και γαλουχία

Κύηση

Δεν υπάρχουν επαρκή στοιχεία για την ασφάλεια της προπιονικής φλουτικαζόνης στην κύηση σε ανθρώπους. Μελέτες αναπαραγωγής σε ζώα έδειξαν μόνο τις χαρακτηριστικές επιδράσεις των γλυκοκορτικοειδών σε συστηματική έκθεση μεγαλύτερη από την παρατηρούμενη μετά από χορήγηση της συνιστώμενης θεραπευτικής δόσης με εισπνοή. Δοκιμές γονοτοξικότητας δεν έδειξαν μεταλαξιογόνο δυναμικό. Εν τούτοις, όπως με όλα τα φάρμακα, η χορήγηση προπιονικής φλουτικαζόνης κατά την κύηση θα πρέπει να εξετάζεται μόνο εάν το όφελος για τη μητέρα είναι μεγαλύτερο από τον πιθανό κίνδυνο για το έμβρυο.

Θηλασμός

Η απέκκριση της προπιονικής φλουτικαζόνης στο μητρικό γάλα στον άνθρωπο δεν έχει εξετασθεί. Η υποδόρια χορήγηση προπιονικής φλουτικαζόνης σε θηλάζοντες επίμυς οδήγησε σε επίπεδα του φαρμάκου που ήταν μετρήσιμα στο πλάσμα και ενδείξεις παρουσίας προπιονικής φλουτικαζόνης στο μητρικό γάλα. Εν τούτοις, τα επίπεδα στο πλάσμα είναι πιθανό να είναι χαμηλά σε ασθενείς μετά από την εισπνοή συνιστώμενων δόσεων. Όταν χρησιμοποιείται προπιονική φλουτικαζόνη σε μητέρες που θηλάζουν, τα θεραπευτικά οφέλη πρέπει να σταθμίζονται έναντι των πιθανών κινδύνων για τη μητέρα και το μωρό.

4.7 Επιδράσεις στην ικανότητα οδήγησης και χειρισμού μηχανημάτων

Η προπιονική φλουτικαζόνη δεν είναι πιθανό να έχει επίδραση.

4.8 Ανεπιθύμητες ενέργειες

Οι ανεπιθύμητες ενέργειες περιγράφονται παρακάτω ανά κατηγορία οργανικού συστήματος και συχνότητα. Οι συχνότητες ορίζονται ως: πολύ συχνές ($\geq 1/10$), συχνές ($\geq 1/100$ έως $< 1/10$), όχι συχνές ($\geq 1/1.000$ έως $< 1/100$), σπάνιες ($\geq 1/10.000$ έως $< 1/1.000$), πολύ σπάνιες ($< 1/10.000$) περιλαμβανομένων μεμονωμένων αναφορών και μη γνωστές (δεν μπορούν να εκτιμηθούν με βάση τα διαθέσιμα δεδομένα).

Οι πολύ συχνές, συχνές και όχι συχνές ανεπιθύμητες ενέργειες γενικά υπολογίστηκαν από στοιχεία κλινικών μελετών. Οι σπάνιες και πολύ σπάνιες ανεπιθύμητες ενέργειες γενικά υπολογίστηκαν από στοιχεία αυθόρμητων αναφορών.

Κατηγορία Οργανικού Συστήματος	Ανεπιθύμητη Ενέργεια	Συχνότητα
Λοιμώξεις και παρασιτώσεις	Μονιλίαση στο στόμα και το φάρυγγα. Πνευμονία (σε ασθενείς με ΧΑΠ) Οισοφαγική μονιλίαση	Πολύ συχνές Συχνές Σπάνιες
Διαταραχές του ανοσοποιητικού συστήματος	Αντιδράσεις υπερευαισθησίας με τις ακόλουθες εκδηλώσεις:	
	Δερματικές αντιδράσεις υπερευαισθησίας.	Όχι συχνές
	Αγγειοοίδημα (κυρίως οίδημα προσώπου και στοματοφάρυγγα)	Πολύ σπάνιες
	Αναπνευστικά συμπτώματα (δύσπνοια και/ή βρογχόσπασμος)	Πολύ σπάνιες

	Αναφυλακτικές αντιδράσεις	Πολύ σπάνιες
Διαταραχές του ενδοκρινικού συστήματος	Σύνδρομο Cushing, χαρακτηριστικά τύπου Cushing, επινεφριδιακή καταστολή, καθυστέρηση της ανάπτυξης σε παιδιά και εφήβους, μείωση της οστικής πυκνότητας, καταρράκτης, γλαύκωμα	Πολύ σπάνιες
Διαταραχές του μεταβολισμού και της θρέψης	Υπεργλυκαιμία (βλέπε παράγραφο 4.4 «Ειδικές προειδοποιήσεις και προφυλάξεις κατά τη χρήση»)	Πολύ σπάνιες
Ψυχιατρικές διαταραχές	Άγχος, διαταραχές του ύπνου, μεταβολές στη συμπεριφορά, συμπεριλαμβανομένης της υπερδραστηριότητας και της ευερεθιστότητας (κυρίως στα παιδιά) Κατάθλιψη, επιθετικότητα (κυρίως στα παιδιά)	Πολύ σπάνιες Μη γνωστές
Διαταραχές του αναπνευστικού συστήματος, του θώρακα και του μεσοθωρακίου	Βράγχος φωνής/ δυσφωνία Παράδοξος βρογχόσπασμος Επίσταξη	Συχνές Πολύ σπάνιες Μη γνωστές
Διαταραχές του γαστρεντερικού	Δυσπεψία	Πολύ σπάνιες
Διαταραχές του δέρματος και του υποδόριου ιστού	Μώλωπες	Συχνές
Διαταραχές του μυοσκελετικού συστήματος και του συνδετικού ιστού	Αρθραλγία	Πολύ σπάνιες

Σε ορισμένους ασθενείς εκδηλώνεται βράγχος φωνής και μονιλίαση (άφθα) στο στόμα και το λάρυγγα. Αυτοί οι ασθενείς μπορεί να βοηθηθούν ξεπλένοντας το στόμα τους με νερό μετά την εισπνοή από τον εκνεφωτή. Η συμπτωματική μονιλίαση μπορεί να θεραπευτεί με αγωγή με τοπικά αντιμυκητιασικά καθώς συνεχίζεται το Flusonide.

Πιθανές συστηματικές επιδράσεις περιλαμβάνουν σύνδρομο Cushing, χαρακτηριστικά τύπου Cushing, επινεφριδιακή καταστολή, καθυστέρηση της ανάπτυξης, μείωση της οστικής πυκνότητας, καταρράκτης, γλαύκωμα (βλέπε παράγραφο 4.4 Ειδικές προειδοποιήσεις και προφυλάξεις κατά τη χρήση).

Όπως και με άλλες εισπνεόμενες θεραπείες, μπορεί να εμφανισθεί παράδοξος βρογχόσπασμος (βλέπε παράγραφο «4.4 Ειδικές προειδοποιήσεις και προφυλάξεις κατά τη χρήση»). Αυτό θα πρέπει αμέσως να αντιμετωπιστεί με ένα εισπνεόμενο βρογχοδιασταλτικό ταχείας δράσης. Το Flusonide θα πρέπει αμέσως να διακοπεί, να γίνει εκτίμηση του ασθενούς και αν χρειασθεί να εφαρμοστεί εναλλακτική θεραπεία.

Υπήρξαν αυξημένες αναφορές πνευμονίας σε μελέτες με ασθενείς με ΧΑΠ που έλαβαν προπιονική φλουτικαζόνη 500 mcg. Οι επαγγελματίες υγείας θα πρέπει να είναι σε επαγρύπνηση για την πιθανότητα ανάπτυξης πνευμονίας σε ασθενείς με ΧΑΠ καθώς

τα κλινικά χαρακτηριστικά της πνευμονίας και των παροξύνσεων συχνά επικαλύπτονται.

Αναφορά πιθανολογούμενων ανεπιθύμητων ενεργειών

Η αναφορά πιθανολογούμενων ανεπιθύμητων ενεργειών μετά από τη χορήγηση άδειας κυκλοφορίας του φαρμακευτικού προϊόντος είναι σημαντική. Επιτρέπει τη συνεχή παρακολούθηση της σχέσης οφέλους-κινδύνου του φαρμακευτικού προϊόντος. Ζητείται από τους επαγγελματίες υγείας να αναφέρουν οποιεσδήποτε πιθανολογούμενες ανεπιθύμητες ενέργειες μέσω του εθνικού συστήματος αναφοράς:

Εθνικός Οργανισμός Φαρμάκων

Μεσογείων 284

15562 Χολαργός, Αθήνα

Τηλ: 213 2040380/337

Φαξ: 210 6549585

Ιστότοπος: <http://www.eof.gr>

4.9 Υπερδοσολογία

Οξεία εισπνοή προπιονικής φλουτικαζόνης σε υπερβολικές δόσεις συγκριτικά με τις συνιστώμενες μπορεί να οδηγήσει σε προσωρινή καταστολή της επινεφριδιακής λειτουργίας. Στην περίπτωση αυτή δεν χρειάζεται να γίνει καμία επείγουσα ενέργεια καθώς η επινεφριδιακή λειτουργία ανακάμπτει σε λίγες μέρες όπως πιστοποιείται από τις μετρήσεις κορτιζόλης στο πλάσμα.

Εν τούτοις εάν υψηλότερη από τη συνιστώμενη δοσολογία συνεχιστεί για παρατεταμένες περιόδους, μπορεί σε ένα βαθμό να έχει ως αποτέλεσμα την επινεφριδιακή καταστολή. Η παρακολούθηση της επινεφριδιακής επάρκειας μπορεί να είναι απαραίτητη. Σε περιπτώσεις υπερβολικής δόσης προπιονικής φλουτικαζόνης, η θεραπεία μπορεί ακόμη να συνεχιστεί σε κατάλληλη δοσολογία για τον έλεγχο των συμπτωμάτων.

Χρόνια: Ανατρέξτε στην παράγραφο 4.4: Κίνδυνος καταστολής επινεφριδιακής λειτουργίας.

Έλεγχος της επινεφριδιακής επάρκειας μπορεί να ενδείκνυται. Η αγωγή με εισπνεόμενη προπιονική φλουτικαζόνη θα πρέπει να συνεχίζεται σε επαρκή δοσολογία για τον έλεγχο του άσθματος.

Αγωγή

Οι ασθενείς που λαμβάνουν υψηλότερες από τις εγκεκριμένες δόσεις θα πρέπει να αντιμετωπίζονται προσεκτικά και η δόση να μειώνεται σταδιακά.

5. ΦΑΡΜΑΚΟΛΟΓΙΚΕΣ ΙΔΙΟΤΗΤΕΣ

5.1 Φαρμακοδυναμικές ιδιότητες

Φαρμακοθεραπευτική κατηγορία: Άλλα φάρμακα για τις αποφρακτικές παθήσεις των αεροφόρων οδών, εισπνεόμενα, γλυκοκορτικοειδή

Κωδικός ATC: R03BA05

Η προπιονική φλουτিকাζόνη χορηγούμενη σε εισπνοές στις συνιστώμενες δόσεις, έχει ισχυρή γλυκοκορτικοειδική αντιφλεγμονώδη δράση στους πνεύμονες, με αποτέλεσμα να μειώνονται τα συμπτώματα και οι παροξύνσεις του άσθματος.

5.2 Φαρμακοκινητικές ιδιότητες

Απορρόφηση

Η απόλυτη βιοδιαθεσιμότητα της προπιονικής φλουτিকাζόνης για καθεμία από τις διαθέσιμες συσκευές εισπνοής υπολογίστηκε με βάση τη σύγκριση μεταξύ των φαρμακοκινητικών τιμών που ελήφθησαν για εισπνοή και ενδοφλέβια χορήγηση, εντός μελετών και μεταξύ μελετών. Σε υγιή ενήλικα άτομα, η εκτιμώμενη απόλυτη βιοδιαθεσιμότητα της προπιονικής φλουτিকাζόνης που χορηγείται από τη συσκευή Diskus ή από συσκευή εισπνοής χωρίς CFC είναι 7,8% και 10,9% αντίστοιχα.

Σε ασθενείς με άσθμα, παρατηρήθηκε χαμηλότερη συστηματική έκθεση στην εισπνεόμενη προπιονική φλουτিকাζόνη. Η συστηματική απορρόφηση συμβαίνει κυρίως διαμέσου των πνευμόνων, και είναι αρχικά ταχεία, και στη συνέχεια παρατεταμένη. Το μέρος της μη εισπνεόμενης δόσης μπορεί να καταποθεί, αλλά η συμβολή του στη συστηματική έκθεση είναι ελάχιστη λόγω της χαμηλής υδατοδιαλυτότητας και του προσυστημικού μεταβολισμού, έχοντας ως αποτέλεσμα βιοδιαθεσιμότητα από το στόμα λιγότερο από 1%. Η συστηματική έκθεση αυξάνεται γραμμικά με αυξημένη εισπνεόμενη δόση.

Κατανομή

Η προπιονική φλουτিকাζόνη χαρακτηρίζεται από μεγάλο όγκο κατανομής σε σταθερή κατάσταση (περίπου 300 λίτρα). Η δέσμευση με τις πρωτεΐνες του πλάσματος είναι μέτρια αυξημένη (91%).

Βιομετασχηματισμός

Η προπιονική φλουτিকাζόνη αποβάλλεται πολύ γρήγορα από τη συστηματική κυκλοφορία, κυρίως με μεταβολισμό από το ένζυμο CYP3A4 του κυτοχρώματος P450, με το σχηματισμό ενός ανενεργού μεταβολίτη με λειτουργία καρβοξυλικού οξέος. Συνιστάται προσοχή στην ταυτόχρονη χορήγηση γνωστών αναστολέων του CYP3A4, λόγω της πιθανότητας αυξημένης συστηματικής έκθεσης σε προπιονική φλουτিকাζόνη.

Αποβολή

Η φαρμακοκινητική της προπιονικής φλουτিকাζόνης χαρακτηρίζεται από υψηλή κάθαρση πλάσματος (1.150 ml/min) και τελικό χρόνο ημίσειας ζωής περίπου 8 ώρες. Η νεφρική κάθαρση της προπιονικής φλουτিকাζόνης είναι αμελητέα (<0,2%), με λιγότερο από 5% να αντιστοιχεί στον μεταβολίτη.

5.3 Προκλινικά δεδομένα για την ασφάλεια

Οι τοξικολογικές μελέτες έδειξαν μόνο τυπικές εκδηλώσεις της κατηγορίας των ισχυρών κορτικοστεροειδών, και αυτές μόνο σε υπερβολικές δόσεις σε σχέση με τις συνιστώμενες για θεραπευτική χρήση.

Με επαναλαμβανόμενες δόσεις σε μελέτες τοξικότητας, μελέτες αναπαραγωγής ή μελέτες τερατογένεσης δεν διαπιστώθηκαν νέες επιδράσεις. Η προπιονική φλουτিকাζόνη *in vitro* και *in vivo* στερείται μεταλλαξιογόνου δράσης και σε

πειραματόζωα δεν έδειξε να έχει ογκογόνο δυναμικό. Στα πειραματόζωα δεν προκαλεί ερεθισμό και ευαισθητοποίηση.

6. ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΕΣ ΠΛΗΡΟΦΟΡΙΕΣ

6.1 Κατάλογος εκδόχων

Πολυσορβικό 20
Μονολαυρική σορβιτάνη
Δισόξινο διυδρικό φωσφορικό νάτριο
Άνυδρο διβασικό φωσφορικό νάτριο
Χλωριούχο νάτριο
Ύδωρ για ενέσιμα

6.2 Ασυμβατότητες

Δεν έχουν αναφερθεί.

6.3 Διάρκεια ζωής

3 χρόνια στην κλειστή συσκευασία.

Διάρκεια ζωής κατά τη χρήση:

Μετά το πρώτο άνοιγμα του φακέλου: Χρησιμοποιήστε μέσα σε 1 μήνα, φυλάξτε όπως αναφέρεται στην παράγραφο 6.4.

Μετά το πρώτο άνοιγμα του περιέκτη μιας δόσης: Χρησιμοποιήστε μέσα σε 24 ώρες, φυλάξτε όπως αναφέρεται στην παράγραφο 6.4.

6.4 Ιδιαίτερες προφυλάξεις κατά την φύλαξη του προϊόντος

Δεν απαιτούνται ιδιαίτερες συνθήκες θερμοκρασίας φύλαξης για την κλειστή συσκευασία. Φυλάσσετε τις φύσιγγες στον εξωτερικό φάκελο και κουτί για να προστατεύονται από το φως. Μην καταψύχετε.

Για συνθήκες φύλαξης μετά το πρώτο άνοιγμα του φαρμακευτικού προϊόντος:

Μετά το πρώτο άνοιγμα του φακέλου: Φυλάσσετε σε θερμοκρασία μικρότερη των 25°C και προστατέψτε από το φως. Μην καταψύχετε.

Μετά το πρώτο άνοιγμα του περιέκτη μιας δόσης (φύσιγγα): Φυλάσσετε στο ψυγείο (2-8°C) και προστατέψτε από το φως.

6.5 Φύση και συστατικά του περιέκτη

Φύσιγγες πολυαιθυλενίου χαμηλής πυκνότητας των 2,0 ml.

Οι φύσιγγες τυλίγονται και σφραγίζονται σε φακέλους PET/Al/PE σε ταινίες των πέντε φυσιγγών.

Κάθε κουτί περιέχει 10, 20 ή 30 φύσιγγες (κάθε φάκελος περιέχει μια ταινία των 5 φυσιγγών).

Μπορεί να μην κυκλοφορούν όλες οι συσκευασίες.

6.6 Ιδιαίτερες προφυλάξεις απόρριψης και άλλος χειρισμός

Πριν από τη χρήση είναι σημαντικό να βεβαιωθείτε, ότι τα περιεχόμενα της φύσιγγας είναι καλά αναμεμειγμένα. Ενώ κρατάτε οριζόντια τη φύσιγγα, από την άκρη με την ετικέτα, τινάζτε το άλλο άκρο μερικές φορές και ανακινείτε.

Επαναλάβετε αυτή τη διαδικασία αρκετές φορές έως ότου το σύνολο των περιεχομένων της φύσιγγας, έχει αναμιχθεί πλήρως. Για να ανοίξετε τη φύσιγγα, γυρίστε το καπάκι.

Αραίωση:

Το Flusonide μπορεί να αραιωθεί με 0,9% φυσιολογικό ορρό εάν χρειάζεται, για να βοηθηθεί η χορήγηση μικρών όγκων ή εάν είναι επιθυμητός ένας παρατεταμένος χρόνος χορήγησης. Οποιαδήποτε ποσότητα μη χρησιμοποιημένου εναιωρήματος παραμένει στον εκνεφωτή θα πρέπει να απορριφθεί.

Για λεπτομερείς οδηγίες παρακαλώ να ανατρέξετε στο Φύλλο Οδηγιών Χρήσης σε κάθε συσκευασία.

Ο εκνεφωτής θα πρέπει να χρησιμοποιείται ανάλογα με τις οδηγίες του παρασκευαστή. Συνιστάται να χορηγείτε το Flusonide μέσω επιστομίου (βλέπε Δοσολογία και τρόπος χορήγησης).

Καθώς πολλοί εκνεφωτές λειτουργούν σε βάση συνεχούς ροής, είναι πιθανό ότι μέρος του νεφελοποιημένου φαρμάκου θα απελευθερώνεται στο περιβάλλον. Το Flusonide επομένως θα πρέπει να χορηγείται σε ένα καλά αεριζόμενο δωμάτιο, ιδιαίτερα σε νοσοκομεία όταν διάφοροι ασθενείς μπορεί να χρησιμοποιούν εκνεφωτές ταυτόχρονα.

Κάθε αχρησιμοποίητο φαρμακευτικό προϊόν ή υπόλειμμα πρέπει να απορρίπτεται σύμφωνα με τις κατά τόπους ισχύουσες σχετικές διατάξεις.

7. ΚΑΤΟΧΟΣ ΤΗΣ ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ

Genetic S.p.A.

Via G. Della Monica n. 26

84083 – Castel San Giorgio (SA),

Ιταλία

8. ΑΡΙΘΜΟΣ(ΟΙ) ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ

73485/10-06-2019

9. ΗΜΕΡΟΜΗΝΙΑ ΠΡΩΤΗΣ ΕΓΚΡΙΣΗΣ/ΑΝΑΝΕΩΣΗΣ ΤΗΣ ΑΔΕΙΑΣ

Ημερομηνία πρώτης έγκρισης: 10 Ιουνίου 2019

10. ΗΜΕΡΟΜΗΝΙΑ ΑΝΑΘΕΩΡΗΣΗΣ ΤΟΥ ΚΕΙΜΕΝΟΥ

10/06/2019

1. ΟΝΟΜΑΣΙΑ ΤΟΥ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΟΥ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ

Respito 0,5 mg + 2,5 mg / 2,5 ml, διάλυμα για εισπνοή με εκνεφωτή

2. ΠΟΙΟΤΙΚΗ ΚΑΙ ΠΟΣΟΤΙΚΗ ΣΥΝΘΕΣΗ

Μία φύσιγγα των 2,5 ml περιέχει 0,5 mg ιπρατρόπιο βρωμιούχο (ως μονοϋδρικό) και 2,5 mg σαλβουταμόλη (ως θεική) ως μία δόση.

Για τον πλήρη κατάλογο των εκδόχων, βλ. παράγραφο 6.1.

3. ΦΑΡΜΑΚΟΤΕΧΝΙΚΗ ΜΟΡΦΗ

Διάλυμα για εισπνοή με εκνεφωτή.

Διαυγές, άχρωμο ή σχεδόν άχρωμο διάλυμα.

pH: 3,00 – 4,00

ωσμωτικότητα: (280 - 320) mosmol/kg

4. ΚΛΙΝΙΚΕΣ ΠΛΗΡΟΦΟΡΙΕΣ

4.1 Θεραπευτικές ενδείξεις

Το Respito 0,5 mg + 2,5 mg / 2,5 ml διάλυμα για εισπνοή με εκνεφωτή ενδείκνυται για την αντιμετώπιση του βρογχόσπασμου σε ασθενείς με χρόνια αποφρακτική πνευμονοπάθεια (ΧΑΠ) που έχουν ανάγκη τακτικής θεραπείας με βρωμιούχο ιπρατρόπιο και σαλβουταμόλη.

4.2 Δοσολογία και τρόπος χορήγησης

Δοσολογία

Η συνιστώμενη δόση είναι:

Ενήλικες (συμπεριλαμβάνονται ηλικιωμένοι ασθενείς και παιδιά ηλικίας άνω των 12 ετών):

Το περιεχόμενο μίας φύσιγγας 3 ή 4 φορές την ημέρα.

Παιδιατρικός πληθυσμός (παιδιά ηλικίας κάτω των 12 ετών):

Το Respito 0,5 mg + 2,5 mg / 2,5 ml διάλυμα για εισπνοή με εκνεφωτή δεν συνιστάται σε παιδιά ηλικίας κάτω των 12 ετών λόγω της έλλειψης δεδομένων για την αποτελεσματικότητα και την ασφάλεια.

Τρόπος χορήγησης

Χρήση δια εισπνοής μόνο.

Το Respito 0,5 mg + 2,5 mg / 2,5 ml διάλυμα για εισπνοή με εκνεφωτή μπορεί να χορηγηθεί διαμέσου κατάλληλου αεροκίνητου εκνεφωτή ή με συσκευή αερισμού θετικής διαλείπουσας πίεσης αφού η φύσιγγα μίας δόσης ανοιχτεί και το περιεχόμενό της μεταφερθεί στο θάλαμο του εκνεφωτή. Η χορήγηση πρέπει να γίνεται σύμφωνα με τις οδηγίες του κατασκευαστή για τις συσκευές. Το διάλυμα στη φύσιγγα μίας δόσης προορίζεται για χρήση δια εισπνοής μόνο και δεν θα πρέπει να λαμβάνεται από του στόματος ή να χορηγείται παρεντερικά.

Παρακαλώ ανατρέξτε στο φύλλο οδηγιών χρήσης για τις οδηγίες χρήσης με εκνεφωτή.

Δεδομένου ότι οι φύσιγγες μιας χρήσης δεν περιέχουν συντηρητικά, είναι σημαντικό το περιεχόμενο να χρησιμοποιείται αμέσως μετά το άνοιγμα και μια νέα φύσιγγα να χρησιμοποιείται για κάθε χορήγηση ώστε να αποφευχθεί μικροβιακή μόλυνση. Μερικώς χρησιμοποιημένες, ανοιγμένες ή κατεστραμμένες φύσιγγες θα πρέπει να απορρίπτονται.

Οποιαδήποτε ποσότητα διαλύματος παραμένει στον θάλαμο του εκνεφωτή μετά τη χρήση θα πρέπει να απορρίπτεται.

Συνιστάται ιδιαίτερος το **Respito 0,5 mg + 2,5 mg / 2,5 ml** διάλυμα για εισπνοή με εκνεφωτή να μην αναμιγνύεται με άλλα φάρμακα στον ίδιο εκνεφωτή.

4.3 Αντενδείξεις

Το **Respito 0,5 mg + 2,5 mg / 2,5 ml** διάλυμα για εισπνοή με εκνεφωτή αντενδείκνυται σε ασθενείς με υπερτροφική αποφρακτική μυοκαρδιοπάθεια ή ταχυαρρυθμία.

Το **Respito 0,5 mg + 2,5 mg / 2,5 ml** διάλυμα για εισπνοή με εκνεφωτή αντενδείκνυται επίσης σε ασθενείς με γνωστή υπερευαισθησία στις δραστικές ουσίες βρωμιούχο ιπρατρόπιο, σαλβουταμόλη, ή στην ατροπίνη ή στα παράγωγά της.

4.4 Ειδικές προειδοποιήσεις και προφυλάξεις κατά τη χρήση

Υπερευαισθησία

Άμεσες αντιδράσεις υπερευαισθησίας μπορεί να εμφανιστούν μετά από τη χορήγηση όπως έχει φανεί από σπάνιες περιπτώσεις κνίδωσης, αγγειοοιδήματος, εξανθήματος, βρογχόσπασμου και οιδήματος στοματοφάρυγγα.

Παράδοξος βρογχόσπασμος

Όπως και με άλλα εισπνεόμενα φάρμακα μπορεί να εμφανιστεί παράδοξος βρογχόσπασμος με άμεση αύξηση του συριγμού και της δύσπνοιας μετά τη χορήγηση της δόσης. Ο παράδοξος βρογχόσπασμος αποκρίνεται σε ταχείας δράσης εισπνεόμενο βρογχοδιασταλτικό και πρέπει να αντιμετωπίζεται αμέσως. Το **Respito 0,5 mg + 2,5 mg / 2,5 ml** διάλυμα για εισπνοή με εκνεφωτή θα πρέπει να διακοπεί αμέσως, ο ασθενής θα πρέπει να αξιολογηθεί και να μια εναλλακτική θεραπεία να εφαρμοστεί εάν είναι απαραίτητο.

Οφθαλμικές επιπλοκές

Υπήρξαν σπάνιες αναφορές ενός αριθμού οφθαλμικών επιπλοκών (π.χ μυδρίαση, θάμβος όρασης, γλαύκωμα κλειστής γωνίας, άλγος οφθαλμών) όταν το βρωμιούχο ιπρατρόπιο σε μορφή αερολύματος είτε μόνο του είτε σε συνδυασμό με ένα αδρενεργικό β₂-αγωνιστή, ψεκάστηκε κατά λάθος στους οφθαλμούς.

Για αυτό το λόγο πρέπει να δοθούν οδηγίες στους ασθενείς για την ορθή χρήση του **Respito 0,5 mg + 2,5 mg / 2,5 ml** διάλυμα για εισπνοή με εκνεφωτή με τον εκνεφωτή τους και θα πρέπει να προειδοποιούνται να μην αφήνουν το διάλυμα ή το εκνέφωμα να εισέλθει στους οφθαλμούς. Για να αποφευχθεί η κατά λάθος είσοδος του φαρμάκου στον οφθαλμό, συνιστάται το νεφελοποιημένο διάλυμα να χορηγείται με τη χρήση επιστομίου αντί για μάσκας προσώπου.

Τέτοιες οφθαλμικές επιπλοκές μπορεί να συμπεριλαμβάνουν οξύ γλαύκωμα, μυδρίαση, θάμβος όρασης, αυξημένη ενδοφθάλμια πίεση, άλγος οφθαλμών και γλαύκωμα κλειστής γωνίας. Ιδιαίτερα οι ασθενείς με προδιάθεση για γλαύκωμα θα πρέπει να προειδοποιούνται σχετικά με την αναγκαιότητα προστασίας των οφθαλμών τους. Η θεραπεία κατά του γλαυκώματος είναι αποτελεσματική στην πρόληψη οξέος γλαυκώματος κλειστής γωνίας σε ευπαθή άτομα.

Άλγος οφθαλμών ή δυσφορία, θάμβος όρασης, οπτική άλως ή έγχρωμες εικόνες σε συνδυασμό με ερυθρότητα των ματιών από συμφόρηση του επιπεφυκότα και οίδημα του κερατοειδούς μπορεί να είναι σημεία οξέος γλαυκώματος κλειστής γωνίας. Εάν οποιοσδήποτε συνδυασμός αυτών των συμπτωμάτων εμφανισθεί, θα πρέπει να γίνει έναρξη θεραπείας με μυδριατικές σταγόνες για τα μάτια και να ζητηθεί συμβουλή ειδικού ιατρού άμεσα.

Συστηματικές επιδράσεις

Το Respito 0,5 mg + 2,5 mg / 2,5 ml διάλυμα για εισπνοή με εκνεφωτή πρέπει να χρησιμοποιείται μόνο μετά από προσεκτική εκτίμηση του κινδύνου έναντι της ωφέλειας, στις ακόλουθες περιπτώσεις:

μη επαρκώς ελεγχόμενος σακχαρώδης διαβήτης, πρόσφατο έμφραγμα του μυοκαρδίου και/ή σοβαρές οργανικές παθήσεις της καρδιάς ή των αγγείων, υπερθυρεοειδισμός, φαιοχρωμοκύτωμα, κίνδυνος για γλαύκωμα κλειστής γωνίας, υπερτροφία προστάτη ή απόφραξη αυχένα της ουροδόχου κύστης.

Καρδιαγγειακές επιδράσεις

Θα πρέπει να δίνεται προσοχή όταν το Respito 0,5 mg + 2,5 mg / 2,5 ml διάλυμα για εισπνοή με εκνεφωτή χρησιμοποιείται από ασθενείς με καρδιακές παθήσεις (σοβαρή καρδιακή νόσος, ισχαιμική νόσος, αρρυθμίες). Θα πρέπει να δίνεται συμβουλή στους ασθενείς να επικοινωνούν με τις υπηρεσίες επειγόντων περιστατικών εάν εμφανίσουν θωρακικό άλγος ή δύσπνοια.

Με συμπαθομιμητικά φάρμακα, συμπεριλαμβανομένου του Respito 0,5 mg + 2,5 mg / 2,5 ml διάλυμα για εισπνοή με εκνεφωτή, μπορεί να εμφανισθούν καρδιαγγειακές επιδράσεις. Από την εμπειρία μετά την κυκλοφορία του φαρμάκου στην αγορά και από τη δημοσιευμένη βιβλιογραφία υπάρχουν ενδείξεις σπάνιας εμφάνισης μυοκαρδιακής ισχαιμίας σχετιζόμενης με σαλβουταμόλη. Οι ασθενείς με υποκείμενη σοβαρή καρδιακή νόσο (π.χ. ισχαιμική καρδιοπάθεια, αρρυθμία ή σοβαρή καρδιακή ανεπάρκεια) που λαμβάνουν σαλβουταμόλη για αναπνευστική πάθηση, πρέπει να προειδοποιούνται για αναζήτηση ιατρικής βοήθειας σε περίπτωση εμφάνισης θωρακικού άλγους ή άλλων συμπτωμάτων επιδείνωσης καρδιακής νόσου. Προσοχή θα πρέπει να δίνεται στην εκτίμηση των συμπτωμάτων όπως δύσπνοια και θωρακικό άλγος, καθώς μπορεί να είναι είτε αναπνευστικής ή είτε καρδιακής προέλευσης.

Υποκαλιαίμια

Η αγωγή με β2-αγωνιστές μπορεί να προκαλέσει δυνητικώς σοβαρή υποκαλιαίμια. Ιδιαίτερη προσοχή συνιστάται σε σοβαρή απόφραξη των αεραγωγών, καθώς αυτό η επίδραση μπορεί να ενισχυθεί από ταυτόχρονη θεραπεία με παράγωγα ξανθίνης, διουρητικά και στεροειδή. Η υποκαλιαίμια μπορεί να προκαλέσει αυξημένη ευαισθησία στις αρρυθμίες σε ασθενείς που λαμβάνουν αγωγή με διγοξίνη. Επίσης, η υποξία μπορεί να επιτείνει τις επιδράσεις της υποκαλιαίμιας επί του καρδιακού ρυθμού. Στις περιπτώσεις αυτές, συνιστάται η παρακολούθηση των επιπέδων του καλίου στον ορό.

Διαταραχές της κινητικότητας του γαστρεντερικού

Ασθενείς με κυστική ίνωση μπορεί να είναι περισσότερο ευαίσθητοι σε διαταραχές της κινητικότητας του γαστρεντερικού και για αυτό το λόγο το βρωμιούχο ιπρατρόπιο, όπως και τα άλλα αντιχολινεργικά, θα πρέπει να χρησιμοποιείται με προσοχή σε αυτούς τους ασθενείς.

Δύσπνοια

Όπως και με άλλες θεραπείες εισπνοής υπάρχει ο κίνδυνος βρογχοσυστολής που προκαλείται από την εισπνοή ή παράδοξου βρογχόσπασμου. Εάν αυτό συμβεί, ο

ασθενής θα εμφανίσει άμεσα αυξημένο συριγμό και αυξημένη δυσκολία στην αναπνοή μετά τη δόση, η οποία θα πρέπει να αντιμετωπιστεί άμεσα με εναλλακτική μορφή ή διαφορετικό ταχείας-δράσης εισπνεόμενο βρογχοδιασταλτικό. Το Respito 0,5 mg + 2,5 mg / 2,5 ml διάλυμα για εισπνοή με εκνεφωτή θα πρέπει να διακοπεί άμεσα, ο ασθενής να αξιολογηθεί και, εάν κρίνεται απαραίτητο, να τεθεί σε εφαρμογή εναλλακτική θεραπεία.

Θα πρέπει να συνιστάται στους ασθενείς να συμβουλευόμαστε έναν γιατρό άμεσα στην περίπτωση οξείας, ταχέως επιδεινούμενης δύσπνοιας ή εάν εμφανιστεί μειωμένη ανταπόκριση στη θεραπεία.

Εάν είναι απαραίτητο να χρησιμοποιηθούν υψηλότερες δόσεις από αυτές που συνιστώνται για τον έλεγχο των συμπτωμάτων της βρογχοσυστολής (ή βρογχόσπασμου), το πρόγραμμα θεραπείας του ασθενούς πρέπει να επανεκτιμηθεί.

Γαλακτική οξέωση

Γαλακτική οξέωση έχει αναφερθεί σε συνδυασμό με υψηλές θεραπευτικές δόσεις ενδοφλέβιας και νεφελοποιημένης βραχείας δράσης βήτα-αγωνιστικής θεραπείας, κυρίως σε ασθενείς που υποβάλλονται σε θεραπεία για οξεία επιδείνωση του βρογχόσπασμου σε σοβαρό άσθμα ή χρόνια αποφρακτική πνευμονοπάθεια (βλέπε παράγραφο 4.8 και 4.9). Η αύξηση των γαλακτικών επιπέδων μπορεί να οδηγήσει σε δύσπνοια και αναπνευστική αντισταθμιστική αναπνοή, κάτι που θα μπορούσε να παρερμηνευθεί ως σημάδι αποτυχίας της θεραπείας του άσθματος και να οδηγήσει σε ακατάλληλη εντατικοποίηση της βραχείας δράσης βήτα-αγωνιστικής θεραπείας. Επομένως, συνιστάται να παρακολουθούνται οι ασθενείς για την ανάπτυξη αυξημένου γαλακτικού ορού και την επακόλουθη μεταβολική οξέωση σε αυτή τη ρύθμιση.

Συσχέτιση με εργαστηριακές εξετάσεις ή άλλα διαγνωστικά μέτρα

Η χρήση του Respito 0,5 mg + 2,5 mg / 2,5 ml διάλυμα για εισπνοή με εκνεφωτή μπορεί να οδηγήσει σε θετικά αποτελέσματα όσον αφορά στη σαλβουταμόλη σε ελέγχους για μη κλινική κατάχρηση ουσιών, π.χ. στα πλαίσια του ελέγχου ενίσχυσης της αθλητικής επίδοσης (φαρμακοδιέγερση-doping).

4.5 Αλληλεπιδράσεις με άλλα φαρμακευτικά προϊόντα και άλλες μορφές αλληλεπίδρασης

Δεν έχει μελετηθεί η χρόνια συγχορήγηση του Respito 0,5 mg + 2,5 mg / 2,5 ml διάλυμα για εισπνοή με εκνεφωτή με άλλα αντιχολινεργικά φάρμακα. Ως εκ τούτου, η χρόνια συγχορήγηση του Respito με άλλα αντιχολινεργικά φάρμακα δε συνιστάται.

Η συγχορήγηση επιπλέον β₂-αγωνιστών, κορτικοστεροειδών, αντιχολινεργικών και παραγώγων ξανθίνης μπορεί να αυξήσει την επίδραση του Respito 0,5 mg + 2,5 mg / 2,5 ml διαλύματος για εισπνοή με εκνεφωτή στη λειτουργία των αεραγωγών και τη σοβαρότητα των ανεπιθύμητων ενεργειών. Λόγω αντίθετης φαρμακοδυναμικής αλληλεπίδρασης με τη δραστική ουσία σαλβουταμόλη, μία δυνητικά σοβαρή ελάττωση της δράσης μπορεί να εμφανιστεί κατά την συγχορήγηση με β- αποκλειστές.

Η σαλβουταμόλη θα πρέπει να χορηγείται με προσοχή σε ασθενείς που λαμβάνουν αγωγή με αναστολείς της μονοαμινοοξειδάσης (ΜΑΟ) ή με τρικυκλικά αντικαταθλιπτικά, διότι η δράση των β₂-αδρενεργικών αγωνιστών μπορεί να αυξηθεί.

Εισπνοή αναισθητικών που περιέχουν αλογονομένους υδρογονάνθρακες, όπως το αλοθάνιο, το τριχλωροαιθυλένιο και το ενφλουράνιο, μπορεί να αυξήσουν την ευαισθησία στις καρδιαγγειακές ανεπιθύμητες επιδράσεις των β₂-αγωνιστών, οι οποίες για αυτό το λόγο θα πρέπει να παρακολουθούνται προσεκτικά. Εναλλακτικά, η διακοπή του **Respito** 0,5 mg + 2,5 mg / 2,5 ml διαλύματος για εισπνοή με εκνεφωτή πριν την χειρουργική επέμβαση θα πρέπει να εξετάζεται.

Δυνητικά σοβαρή υποκαλιαιμία μπορεί να προκληθεί από τη θεραπεία με β₂-αγωνιστές. Ιδιαίτερη προσοχή συνιστάται σε περιπτώσεις σοβαρής απόφραξης των αεραγωγών, καθώς αυτό το αποτέλεσμα μπορεί να ενισχυθεί με ταυτόχρονη χορήγηση παραγώγων ξανθινών, διουρητικών και στεροειδών. Δυνητικά σοβαρές αρρυθμίες μπορεί να εμφανιστούν κατά τη διάρκεια ταυτόχρονης χορήγησης με διγοξίνη και **Respito** 0,5 mg + 2,5 mg / 2,5 ml διάλυμα για εισπνοή με εκνεφωτή. Ο κίνδυνος της αλληλεπίδρασης επιτείνεται από την υποκαλιαιμία και τα επίπεδα καλίου θα πρέπει να παρακολουθούνται τακτικά. Η υποκαλιαιμία μπορεί να προκαλέσει αυξημένη ευαισθησία σε αρρυθμίες στους ασθενείς που λαμβάνουν διγοξίνη.

4.6 Γονιμότητα, κύηση και γαλουχία

Κύηση

Το βρωμιούχο ιπρατρόπιο έχει γενικά χρησιμοποιηθεί για αρκετά χρόνια και δεν υπάρχει καμία σαφής ένδειξη επιβλαβούς δράσης κατά τη διάρκεια της εγκυμοσύνης. Μελέτες σε ζώα δεν έδειξαν κανένα κίνδυνο.

Η σαλβουταμόλη έχει χρησιμοποιηθεί ευρέως για πολλά χρόνια χωρίς εμφανή επιβλαβή δράση κατά τη διάρκεια της εγκυμοσύνης. Δεν υπάρχουν επαρκή δημοσιευμένα αποδεικτικά στοιχεία για την ασφάλεια στα αρχικά στάδια της εγκυμοσύνης στον άνθρωπο, αλλά σε μελέτες σε ζώα υπάρχουν ενδείξεις κάποιων επιβλαβών επιδράσεων στο έμβρυο σε πολύ υψηλά επίπεδα δόσης.

Δεν υπάρχουν επαρκή στοιχεία από τη χρήση βρωμιούχου ιπρατροπίου και σαλβουταμόλης μαζί, σε έγκυες γυναίκες (σε πρώιμα στάδια της εγκυμοσύνης). Ο δυνητικός κίνδυνος για τον άνθρωπο είναι άγνωστος. Το **Respito** 0,5 mg + 2,5 mg / 2,5 ml διάλυμα για εισπνοή με εκνεφωτή δεν θα πρέπει να χρησιμοποιείται κατά τη διάρκεια της εγκυμοσύνης, εκτός εάν είναι σαφώς απαραίτητο και πρέπει να δίδεται προσοχή κατά τη συνταγογράφηση σε έγκυες γυναίκες (ιδιαίτερα κατά το πρώτο τρίμηνο).

Θηλασμός

Δεν είναι γνωστό εάν το βρωμιούχο ιπρατρόπιο απεκκρίνεται στο μητρικό γάλα στον άνθρωπο. Υπάρχουν ανεπαρκείς / περιορισμένες πληροφορίες σχετικά με την απέκκριση του Ipratropium + Salbutamol διαλύματος για εισπνοή με εκνεφωτή στο ανθρώπινο ή ζωικό μητρικό γάλα. Η απόφαση για το αν θα συνεχιστεί / διακοπεί ο θηλασμός ή η θεραπεία με **Respito** 0,5 mg + 2,5 mg / 2,5 ml διάλυμα για εισπνοή με εκνεφωτή πρέπει να ληφθεί λαμβάνοντας υπόψη το όφελος του θηλασμού για το παιδί και το όφελος του **Respito** 0,5 mg + 2,5 mg / 2,5 ml διαλύματος για εισπνοή με εκνεφωτή για τη μητέρα.

Γονιμότητα

Δεν υπάρχουν διαθέσιμα κλινικά δεδομένα σχετικά με τη γονιμότητα για το βρωμιούχο ιπρατρόπιο. Οι προ-κλινικές μελέτες που πραγματοποιήθηκαν με βρωμιούχο ιπρατρόπιο δεν έδειξαν ανεπιθύμητες επιδράσεις στη γονιμότητα.

Δεν υπάρχουν πληροφορίες σχετικά με τις επιδράσεις της σαλβουταμόλης στη γονιμότητα στον άνθρωπο. Δεν υπήρξαν ανεπιθύμητες επιδράσεις στη γονιμότητα στα ζώα.

4.7 Επιδράσεις στην ικανότητα οδήγησης και χειρισμού μηχανημάτων

Δεν έχουν διεξαχθεί μελέτες για την επίδραση στην ικανότητα οδήγησης και χειρισμού μηχανημάτων.

Παρ' όλα αυτά, θα πρέπει να δίνεται σχετική συμβουλή στους ασθενείς ότι μπορεί να εμφανίσουν ανεπιθύμητες ενέργειες όπως ζάλη, διαταραχή της προσαρμογής, μυδρίαση και θάμβος οράσεως κατά τη θεραπεία με **Respito** 0,5 mg + 2,5 mg / 2,5 ml διάλυμα για εισπνοή με εκνεφωτή. Εάν οι ασθενείς εμφανίσουν τις προαναφερθείσες ανεπιθύμητες ενέργειες, θα πρέπει να αποφεύγουν δυνητικά επικίνδυνες εργασίες όπως οδήγηση ή χειρισμό μηχανημάτων.

4.8 Ανεπιθύμητες ενέργειες

Πολλές από τις παρακάτω ανεπιθύμητες ενέργειες μπορούν να αποδοθούν στις αντιχολινεργικές και στις β₂-συμπαθομιμητικές ιδιότητες του **Respito** 0,5 mg + 2,5 mg / 2,5 ml διαλύματος για εισπνοή με εκνεφωτή. Όπως με κάθε εισπνεόμενη θεραπεία, έτσι και με το **Respito** 0,5 mg + 2,5 mg / 2,5 ml διάλυμα για εισπνοή με εκνεφωτή μπορεί να εμφανιστούν συμπτώματα τοπικού ερεθισμού. Ανεπιθύμητες ενέργειες του φαρμάκου εντοπίστηκαν από δεδομένα που συγκεντρώθηκαν από κλινικές μελέτες και από τη Φαρμακοεπαγρύπνηση κατά τη χρήση του φαρμάκου μετά την έγκρισή του.

Οι πιο συχνές ανεπιθύμητες ενέργειες που εμφανίστηκαν σε κλινικές μελέτες ήταν κεφαλαλγία, ερεθισμός του φάρυγγα, βήχας, ξηροστομία, διαταραχές της κινητικότητας του γαστρεντερικού σωλήνα (συμπεριλαμβανομένων δυσκοιλιότητας, διάρροιας και εμέτου), ναυτία και ζάλη.

Σύμφωνα με την κατηγορία/οργανικό σύστημα και τις συχνότητες εμφάνισης της MedDRA, οι ανεπιθύμητες ενέργειες εμφανίζονται στον παρακάτω πίνακα.

Οι συχνότητες ορίζονται ως: Πολύ συχνές ($\geq 1/10$), Συχνές ($\geq 1/100$ έως $< 1/10$), Όχι συχνές ($\geq 1/1.000$ έως $< 1/100$), Σπάνιες ($\geq 1/10.000$ έως $< 1/1.000$), Πολύ σπάνιες ($< 1/10.000$), Μη γνωστές (δεν μπορούν να εκτιμηθούν με βάση τα διαθέσιμα δεδομένα).

Κατηγορία/οργανικό σύστημα	Συχνότητα	Σύμπτωμα
Διαταραχές του ανοσοποιητικού συστήματος	Σπάνιες	Αναφυλακτική αντίδραση, Υπερευαισθησία, Αγγειοίδημα στη γλώσσα, τα χείλη και το πρόσωπο
Διαταραχές του μεταβολισμού και της θρέψης	Σπάνιες άγνωστη	Υποκαλιαιμία Γαλακτική οξέωση (βλέπε Ενότητα 4.4)
Ψυχιατρικές διαταραχές	Σπάνιες	Ψυχική διαταραχή
	Όχι συχνές	Νευρικότητα
Διαταραχές του νευρικού συστήματος	Όχι συχνές	Πονοκέφαλος, Ζάλη, Τρόμος

Οφθαλμικές διαταραχές	Σπάνιες	Διαταραχή της προσαρμογής, Οφθαλμικό άλγος ⁽¹⁾ , Μυδρίαση ⁽¹⁾ , Αυξημένη ενδοφθάλμια πίεση ⁽¹⁾ , Γλαύκωμα κλειστής γωνίας, Οίδημα του κερατοειδούς, Γλαύκωμα ⁽¹⁾ , Θάμβος όρασης, Υπεραιμία του επιπεφυκότα, Οπτική άλως
Καρδιακές διαταραχές	Όχι συχνές Σπάνιες	Αίσθημα παλμών, Ταχυκαρδία Αρρυθμία, Κολπική μαρμαρυγή, Μυοκαρδιακή ισχαιμία, Υπερκοιλιακή ταχυκαρδία
Διαταραχές του αναπνευστικού συστήματος, του θώρακα και του μεσοθωράκιου	Συχνές Σπάνιες	Βήχας, Δυσφωνία, Ερεθισμός του φάρυγγα Βρογχόσπασμος, Παράδοξος βρογχόσπασμος ⁽²⁾ , Ξηρότητα του φάρυγγα, Λαρυγγόσπασμος, Οίδημα φάρυγγα
Διαταραχές του γαστρεντερικού	Όχι συχνές Σπάνιες	Ξηροστομία, Ναυτία Διαταραχή της κινητικότητας του γαστρεντερικού σωλήνα (όπως Διάρροια, Δυσκοιλιότητα, Έμετος), Οίδημα στόματος, Στοματίτιδα
Διαταραχές του δέρματος και του υποδόριου ιστού	Όχι συχνές Σπάνιες	Δερματικές αντιδράσεις Υπεριδρωσία, Εξάνθημα, Κνίδωση, Κνησμός
Διαταραχές του μυοσκελετικού συστήματος και του συνδετικού ιστού	Σπάνιες	Μυϊκοί σπασμοί, Μυϊκή αδυναμία, Μυαλγία
Διαταραχές των νεφρών και των ουροφόρων οδών	Όχι συχνές	Κατακράτηση ούρων ⁽³⁾
Γενικές διαταραχές και καταστάσεις της οδού χορήγησης	Σπάνιες	Εξασθένιση
Παρακλινικές εξετάσεις	Όχι συχνές Σπάνιες	Αυξημένη συστολική αρτηριακή πίεση Μειωμένη διαστολική αρτηριακή πίεση

(1) οφθαλμικές επιπλοκές έχουν αναφερθεί όταν το βρωμιούχο ιπρατρόπιο σε μορφή αερολύματος είτε μόνο του είτε σε συνδυασμό με ένα αδρενεργικό β₂-αγωνιστή, ήρθε σε επαφή με τους οφθαλμούς - βλ. παράγραφο 4.4.

(2) Όπως και με άλλες θεραπείες με εισπνεόμενα φάρμακα μπορεί να εμφανιστεί παράδοξος βρογχόσπασμος με άμεση αύξηση του συριγμού και της δύσπνοιας μετά τη χορήγηση της δόσης. Ο παράδοξος βρογχόσπασμος αποκρίνεται σε ταχείας δράσης εισπνεόμενο βρογχοδιασταλτικό και πρέπει να αντιμετωπίζεται αμέσως. Το **Respito** 0,5 mg + 2,5 mg / 2,5 ml διάλυμα για εισπνοή με εκνεφωτή θα πρέπει να διακοπεί αμέσως, ο ασθενής να αξιολογηθεί και μια εναλλακτική θεραπεία να εφαρμοστεί εάν είναι απαραίτητο - βλ. παράγραφο 4.4.

(3) Ο κίνδυνος κατακράτησης ούρων μπορεί να αυξηθεί σε ασθενείς με προϋπάρχουσα απόφραξη ουροδόχου κύστης.

Αναφορά πιθανολογούμενων ανεπιθύμητων ενεργειών

Η αναφορά πιθανολογούμενων ανεπιθύμητων ενεργειών μετά από τη χορήγηση άδειας κυκλοφορίας του φαρμακευτικού προϊόντος είναι σημαντική. Επιτρέπει τη συνεχή παρακολούθηση της σχέσης οφέλους-κινδύνου του φαρμακευτικού προϊόντος. Ζητείται από τους επαγγελματίες υγείας να αναφέρουν οποιεσδήποτε πιθανολογούμενες ανεπιθύμητες ενέργειες μέσω του εθνικού συστήματος αναφοράς:

Εθνικός Οργανισμός Φαρμάκων

Μεσογείων 284

15562 Χολαργός, Αθήνα

Τηλ: 213 2040380/337

Φαξ: 210 6549585

Ιστότοπος: <http://www.eof.gr>

4.9 Υπερδοσολογία

Οι οξείες επιδράσεις από την υπερδοσολογία με το βρωμιούχο ιπρατρόπιο είναι ήπιες και παροδικές (όπως ξηροστομία, διαταραχή της προσαρμογής του οφθαλμού) εξαιτίας της χαμηλής συστηματικής απορρόφησης μετά από είτε εισπνοή είτε από του στόματος χορήγηση. Οποιαδήποτε επίδραση από την υπερδοσολογία είναι επομένως πιθανό να σχετίζεται με τη δραστικό συστατικό σαλβουταμόλη.

Οι εκδηλώσεις υπερδοσολογίας με τη σαλβουταμόλη μπορεί να περιλαμβάνουν ταχυκαρδία, στηθάγχη, υπέρταση, αίσθημα παλμών, τρόμο, υποκαλιαιμία, υπόταση, διεύρυνση της πίεσης σφυγμού, αρρυθμίες και έξαψη. Μεταβολική οξέωση παρατηρήθηκε επίσης με υπερδοσολογία σαλβουταμόλης, συμπεριλαμβανομένης της γαλακτικής οξέωσης, η οποία έχει αναφερθεί σε συνδυασμό με υψηλές θεραπευτικές δόσεις καθώς και υπερβολικές δόσεις βραχείας δράσης β-αγωνιστικής θεραπείας, επομένως παρακολούθηση για αυξημένο γαλακτικό ορό και επακόλουθη μεταβολική οξέωση (ιδιαίτερα εάν υπάρχει επιμονή ή επιδείνωση της ταχυπνείας παρά την επίλυση άλλων εκδηλώσεων βρογχόσπασμου όπως συριγμός) μπορεί να ενδείκνυται στο πλαίσιο της υπερδοσολογίας.

Η θεραπεία με το **Respito** 0,5 mg + 2,5 mg / 2,5 ml διάλυμα για εισπνοή με εκνεφωτή πρέπει να διακόπτεται. Θα πρέπει να λαμβάνεται υπόψη η παρακολούθηση οξέων-βάσεων και των ηλεκτρολυτών.

Το προτιμώμενο αντίδοτο για την υπερδοσολογία με τη σαλβουταμόλη είναι ένας καρδιοεκλεκτικός βήτα-αναστολέας, αλλά πρέπει να δίνεται προσοχή στη χορήγηση αυτών των φαρμάκων σε ασθενείς με ιστορικό βρογχόσπασμου.

5. ΦΑΡΜΑΚΟΛΟΓΙΚΕΣ ΙΔΙΟΤΗΤΕΣ

5.1 Φαρμακοδυναμικές ιδιότητες

Φαρμακοθεραπευτική κατηγορία: Αδρενεργικά σε συνδυασμό με αντιχολινεργικά για τις αποφρακτικές παθήσεις των αεροφόρων οδών, κωδικός ATC: R03AL02.

Μηχανισμός δράσης και φαρμακοδυναμικές επιδράσεις

Το βρωμιούχο ιπρατρόπιο είναι ένας αντιχολινεργικός (παρασυμπαθητικολυτικός) παράγοντας, ο οποίος αναστέλλει τα αντανακλαστικά που ελέγχονται μέσω παρασυμπαθητικού, ανταγωνιζόμενο τη μουσκαρινική δράση της ακετυλοχολίνης. Η βρογχοδιαστολή μετά από εισπνοή βρωμιούχου ιπρατροπίου είναι κυρίως τοπική και ειδική για τους πνεύμονες και όχι εκ φύσεως συστηματική.

Η σαλβουταμόλη είναι ένας β₂-αδρενεργικός αγωνιστής ο οποίος δρα στους λείους μυς των αεραγωγών επιφέροντας την χαλαρωσή τους. Η σαλβουταμόλη χαλαρώνει όλους τους λείους μυς, από την τραχεία μέχρι τα τελικά βρογχιόλια, και προστατεύει έναντι όλων των βρογχοσυσπαστικών προκλήσεων.

Το Respito 0,5 mg + 2,5 mg / 2,5 ml διάλυμα για εισπνοή με εκνεφωτή παρέχει ταυτόχρονη χορήγηση βρωμιούχου ιπρατροπίου και θειικής σαλβουταμόλης επιδρώντας και στους μουσκαρινικούς και στους β₂-αδρενεργικούς υποδοχείς του πνεύμονα. Αυτό προκαλεί μεγαλύτερη βρογχοδιαστολή από ότι κάθε δραστικό ουσία του μεμονωμένα.

Παιδιατρικός πληθυσμός

Το Respito διάλυμα για εισπνοή με εκνεφωτή δεν έχει μελετηθεί στον παιδιατρικό πληθυσμό.

5.2 Φαρμακοκινητικές ιδιότητες

Χαρακτηριστικά απορρόφησης του συνδυασμού βρωμιούχου ιπρατροπίου - θειικής σαλβουταμόλης

Ιπρατρόπιο

Απορρόφηση

Με βάση την τιμή της αθροιστικής νεφρικής απέκκρισης (CRE_{0-24h}) που είναι περίπου 3-4%, η διακύμανση της συνολικής συστηματικής βιοδιαθεσιμότητας των εισπνεόμενων δόσεων του βρωμιούχου ιπρατροπίου εκτιμάται στο 7% έως 9%.

Κατανομή

Οι κινητικές παράμετροι που περιγράφουν την κατανομή του βρωμιούχου ιπρατροπίου περιγράφησαν από τη μεταβολή της συγκέντρωσης στο πλάσμα μετά την ενδοφλέβια χορήγηση. Παρατηρήθηκε μια ταχεία διφασική μείωση της συγκέντρωσης στο πλάσμα.

Ο φαινόμενος όγκος κατανομής στη σταθεροποιημένη κατάσταση (V_{dss}) είναι περίπου 176L (≈ 2,4 L/kg). Το φάρμακο συνδέεται ελάχιστα (λιγότερο από 20%) με τις πρωτεΐνες του πλάσματος. Μη κλινικά δεδομένα υποδεικνύουν ότι η τεταρτοταγής αμίνη του ιπρατροπίου δε διαπερνά τον φραγμό του πλακούντα ή τον αιματοεγκεφαλικό φραγμό.

Βιομετασχηματισμός

Το ιπρατρόπιο έχει ολική κάθαρση 2,3 L/min και νεφρική κάθαρση 0,9 L/min. Μετά από χορήγηση μέσω εισπνοής περίπου το 87% - 89% της δόσης μεταβολίζεται, με το μεγαλύτερο μέρος πιθανώς στο ήπαρ με οξείδωση.

Αποβολή

Μετά από χορήγηση μέσω εισπνοής, περίπου το 3,2% της σχετιζόμενης με το φάρμακο ραδιενέργειας, π.χ. της μητρικής ουσίας και των μεταβολιτών, εκκρίνεται στα ούρα. Η συνολική ραδιενέργεια που εκκρίνεται μέσω των κοπράνων ήταν για αυτή την οδό χορήγησης. Ο χρόνος ημίσειας ζωής για την απέκκριση της σχετιζόμενης με το φάρμακο ραδιενέργειας μετά την εισπνοή είναι 3,6 ώρες. Οι κύριοι μεταβολίτες στα ούρα συνδέονται ασθενώς με το μουσκαρινικό υποδοχέα και πρέπει να θεωρηθούν ως αναποτελεσματικοί.

Σαλβουταμόλη

Απορρόφηση

Η σαλβουταμόλη απορροφάται ταχέως και πλήρως μετά την από του στόματος χορήγησή της, είτε από την εισπνεόμενη είτε τη γαστρική οδό και έχει από του στόματος βιοδιαθεσιμότητα περίπου 50%. Οι μέσες μέγιστες συγκεντρώσεις της σαλβουταμόλης στο πλάσμα είναι 492 pg/ml και επιτυγχάνονται εντός τριών ωρών από την εισπνοή συνδυασμού βρωμιούχου ιπρατροπίου - θεικής σαλβουταμόλης.

Κατανομή

Οι κινητικές παράμετροι υπολογίστηκαν από τις συγκεντρώσεις του πλάσματος μετά την ενδοφλέβια χορήγηση. Ο φαινόμενος όγκος κατανομής (V_z) είναι περίπου 156 L ($\approx 2,5$ L/kg). Μόνο το 8% του φαρμάκου συνδέεται με τις πρωτεΐνες του πλάσματος. Σε μη κλινικές δοκιμές, περίπου το 5% της συγκέντρωσης της σαλβουταμόλης στο πλάσμα εντοπίζεται στον εγκέφαλο. Ωστόσο, αυτή η ποσότητα πιθανώς αντιπροσωπεύει την κατανομή της ουσίας στο εξωκυττάριο νερό του εγκεφάλου.

Βιομετασχηματισμός και Αποβολή

Μετά από αυτή την εφάπαξ χορήγηση δια εισπνοής, περίπου το 27% της υπολογιζόμενης δόσης από το στόμιο απεκκρίνεται αναλλοίωτο στα ούρα μετά από 24 ώρες.

Ο μέσος τελικός χρόνος ημίσειας ζωής είναι περίπου 4 ώρες με μέση ολική κάθαρση 480 L/min και μέση νεφρική κάθαρση 291 L/min.

Η σαλβουταμόλη μεταβολίζεται με σύζευξη σε salbutamol 4'-O-sulphate. Το εναντιομερές R(-) της σαλβουταμόλης (levosalbutamol) μεταβολίζεται κατά προτεραιότητα και επομένως καθαίρεται από το σώμα ταχύτερα από το εναντιομερές S(+). Μετά την ενδοφλέβια χορήγηση, η απέκκριση από τα ούρα ολοκληρώνεται μετά από περίπου 24 ώρες. Το μεγαλύτερο μέρος της δόσης απεκκρίνεται ως μητρική ουσία (64,2%) και το 12,0% απεκκρίνεται ως θεικό παράγωγο. Μετά από του στόματος χορήγηση η απέκκριση από τα ούρα του αναλλοίωτου φαρμάκου και του θεικού παραγώγου είναι 31,8% και 48,2% της δόσης, αντίστοιχα.

Ταυτόχρονη νεφελοποίηση βρωμιούχου ιπρατροπίου και θεικής σαλβουταμόλης δεν επηρεάζει τη συστηματική απορρόφηση κανενός από τα συστατικά. Η αυξημένη φαρμακοδυναμική δράση του Respito 0,5 mg + 2,5 mg / 2,5 ml διαλύματος για εισπνοή με εκνεφωτή οφείλεται στην συνδυασμένη τοπική επίδραση και των δύο φαρμακευτικών ουσιών στους πνεύμονες.

5.3 Προκλινικά δεδομένα για την ασφάλεια

Τα προκλινικά δεδομένα δεν αποκάλυψαν κάποιον ιδιαίτερο κίνδυνο για τον άνθρωπο με βάση τις συμβατικές μελέτες φαρμακολογικής ασφάλειας, τοξικότητας επαναλαμβανόμενων δόσεων, ενδεχόμενης καρκινογόνου δράσης και τοξικότητας στην αναπαραγωγική ικανότητα.

6. ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΕΣ ΠΛΗΡΟΦΟΡΙΕΣ

6.1 Κατάλογος εκδόχων

Χλωριούχο νάτριο

Υδροχλωρικό οξύ (για ρύθμιση pH)

Υδωρ για ενέσιμα

6.2 Ασυμβατότητες

Δεν εφαρμόζεται.

6.3 Διάρκεια ζωής

3 χρόνια

Μετά το άνοιγμα του φακέλου: 7 ημέρες.

6.4 Ιδιαίτερες προφυλάξεις κατά την φύλαξη του προϊόντος

Μην καταψύχετε.

6.5 Φύση και συστατικά του περιέκτη

10, 20, 30, 40 επισημασμένοι περιέκτες μιας δόσης από χαμηλής πυκνότητας πολυαιθυλένιο (LDPE), χωρισμένοι σε ταινίες των 5 περιεκτών, είναι συσκευασμένοι σε φακέλους από PET/Al/PE (1 ταινία σε κάθε φάκελο) και έπειτα σε κατάλληλο λιθογραφημένο κουτί, μαζί με το φύλλο οδηγιών χρήσης.

Συσκευασίες των 10, 20, 30 και 40 περιεκτών.

Μπορεί να μην κυκλοφορούν όλες οι συσκευασίες.

6.6 Ιδιαίτερες προφυλάξεις απόρριψης και άλλος χειρισμός

Δεδομένου ότι οι μονάδες μίας δόσης δεν περιέχουν συντηρητικά, είναι σημαντικό το περιεχόμενο να χρησιμοποιείται σύντομα μετά το άνοιγμα και να χρησιμοποιείται νέα φύσιγγα για κάθε χορήγηση για να αποφευχθεί η μικροβιακή μόλυνση. Μερικώς χρησιμοποιημένες, ανοιγμένες ή κατεστραμμένες μονάδες μίας δόσης πρέπει να απορρίπτονται σύμφωνα με τις κατά τόπους ισχύουσες σχετικές διατάξεις.

Μετά την εκνέφωση, καθαρίστε τον εκνεφωτή σύμφωνα με τις οδηγίες του παρασκευαστή ως εξής: το επιστόμιο πρέπει να καθαριστεί με ζεστό νερό. Εάν χρησιμοποιηθεί σαπούνι, το επιστόμιο πρέπει να ξεπλυθεί καλά με νερό. Όταν στεγνώσει, το κάλυμμα πρέπει να επανατοποθετηθεί στο επιστόμιο.

7. ΚΑΤΟΧΟΣ ΤΗΣ ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ

Genetic S.p.A.

Via G. Della Monica n.26, 84083

Castel San Giorgio (SA), Ιταλία

8. ΑΡΙΘΜΟΣ ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ

110683/20-10-2023

9. ΗΜΕΡΟΜΗΝΙΑ ΠΡΩΤΗΣ ΕΓΚΡΙΣΗΣ/ΑΝΑΝΕΩΣΗΣ ΤΗΣ ΑΔΕΙΑΣ

Ημερομηνία πρώτης έγκρισης: 04-04-2019

Ημερομηνία τελευταίας ανανέωσης: 20-10-2023

10. ΗΜΕΡΟΜΗΝΙΑ ΑΝΑΘΕΩΡΗΣΗΣ ΤΟΥ ΚΕΙΜΕΝΟΥ

20-10-2023

1. ΟΝΟΜΑΣΙΑ ΤΟΥ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΟΥ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ

CICLAIR 80 μικρογραμμαρία ανά ψεκασμό, διάλυμα για εισπνοή υπό πίεση
CICLAIR 160 μικρογραμμαρία ανά ψεκασμό, διάλυμα για εισπνοή υπό πίεση
CICLAIR 320 μικρογραμμαρία ανά ψεκασμό, διάλυμα για εισπνοή υπό πίεση

2. ΠΟΙΟΤΙΚΗ ΚΑΙ ΠΟΣΟΤΙΚΗ ΣΥΝΘΕΣΗ

CICLAIR 80 μικρογραμμαρία ανά ψεκασμό, διάλυμα για εισπνοή υπό πίεση:
Ένας ψεκασμός (δόση που αποδίδεται από το ακροφύσιο) περιέχει 80 μικρογραμμαρία σικλεσονίδης.

Τα δοχεία είναι τοποθετημένα σε πλαστικούς ενεργοποιητές με ενσωματωμένο στόμιο ψεκασμού και πράσινο καπάκι για τη σκόνη.

CICLAIR 160 μικρογραμμαρία ανά ψεκασμό, διάλυμα για εισπνοή υπό πίεση:
Ένας ψεκασμός (δόση που αποδίδεται από το ακροφύσιο) περιέχει 160 μικρογραμμαρία σικλεσονίδης.

Τα δοχεία είναι τοποθετημένα σε πλαστικούς ενεργοποιητές με ενσωματωμένο στόμιο ψεκασμού και μωβ καπάκι για τη σκόνη.

CICLAIR 320 μικρογραμμαρία ανά ψεκασμό, διάλυμα για εισπνοή υπό πίεση:
Ένας ψεκασμός (δόση που αποδίδεται από το ακροφύσιο) περιέχει 320 μικρογραμμαρία σικλεσονίδης.

Τα δοχεία είναι τοποθετημένα σε πλαστικούς ενεργοποιητές με ενσωματωμένο στόμιο ψεκασμού και κόκκινο καπάκι για τη σκόνη.

Έκδοχο με γνωστή δράση:

Ένας ψεκασμός περιέχει 4,7 mg αιθανόλης.

Για τον πλήρη κατάλογο των εκδόχων, βλ. παράγραφο 6.1.

3. ΦΑΡΜΑΚΟΤΕΧΝΙΚΗ ΜΟΡΦΗ

Διάλυμα για εισπνοή υπό πίεση

Διαυγές και άχρωμο

4. ΚΛΙΝΙΚΕΣ ΠΛΗΡΟΦΟΡΙΕΣ

4.1 Θεραπευτικές ενδείξεις

Το CICLAIR ενδείκνυται στην θεραπεία για τον έλεγχο του επίμονου άσθματος σε ενήλικες και εφήβους (ηλικίας από 12 ετών και άνω).

4.2 Δοσολογία και τρόπος χορήγησης

Το φαρμακευτικό προϊόν προορίζεται για χρήση δια εισπνοής μόνο.

Δοσολογία

Συνιστώμενη δοσολογία για ενήλικες και εφήβους:

Η συνιστώμενη δόση του CICLAIR είναι 160 μικρογραμμάρια άπαξ ημερησίως, η οποία οδηγεί σε έλεγχο του άσθματος στην πλειονότητα των ασθενών. Σε ασθενείς με βαρύ άσθμα, και ενώ τα από του στόματος κορτικοστεροειδή μειώνονται ή διακόπτονται, μπορεί να χρησιμοποιηθεί υψηλότερη δόση έως και 640 μg/ημέρα (χορηγούμενη ως 320 μg δύο φορές την ημέρα) (βλ. παράγραφο 5.1). Στους ασθενείς θα πρέπει να χορηγείται δόση εισπνεόμενης σικλεσονίδης κατάλληλη για τη βαρύτητα της νόσου τους.

Τα συμπτώματα αρχίζουν να βελτιώνονται με το CICLESONIDE/ GENETIC εντός 24 ωρών αγωγής. Αφού επιτευχθεί ο έλεγχος, η δόση του CICLAIR πρέπει να εξατομικεύεται και να ρυθμίζεται στην ελάχιστη δόση που χρειάζεται για τη διατήρηση του αποτελεσματικού ελέγχου του άσθματος.

Η μείωση της δόσης στα 80 μικρογραμμάρια άπαξ ημερησίως μπορεί να είναι η αποτελεσματική δόση συντήρησης για ορισμένους ασθενείς.

Το CICLAIR πρέπει κατά προτίμηση να χορηγείται το βράδυ, αν και η πρωινή χορήγηση της δόσης του CICLAIR έχει επίσης αποδειχθεί αποτελεσματική. Η τελική απόφαση ως προς τη βραδινή ή πρωινή χορήγηση της δόσης αφήνεται στην κρίση του θεράποντος ιατρού.

Οι ασθενείς με σοβαρό άσθμα κινδυνεύουν από εξάρσεις και πρέπει να υποβάλλονται σε τακτικές εκτιμήσεις του ελέγχου του άσθματος, συμπεριλαμβανομένων των δοκιμασιών της αναπνευστικής λειτουργίας. Η αυξημένη χρήση βρογχοδιασταλτικών βραχείας δράσης για την ανακούφιση των συμπτωμάτων του άσθματος δείχνει επιδείνωση του ελέγχου του άσθματος. Εάν οι ασθενείς παρατηρήσουν ότι η ανακούφιση από τη χρήση βραχείας δράσης βρογχοδιασταλτικών είναι λιγότερο αποτελεσματική ή χρειάζονται περισσότερες εισπνοές από ό,τι συνήθως, πρέπει να ζητήσουν ιατρική εξέταση. Σε αυτή την περίπτωση, οι ασθενείς πρέπει να επανεκτιμηθούν και πρέπει να ληφθεί υπόψη η ανάγκη για αυξημένη αντιφλεγμονώδη θεραπευτική αγωγή (π.χ. μια υψηλότερη δόση CICLAIR για βραχεία περίοδο [βλ. παράγραφο 5.1] ή ένας κύκλος χορήγησης από του στόματος κορτικοστεροειδών). Οι σοβαρές εξάρσεις του άσθματος πρέπει να αντιμετωπίζονται με το συνήθη τρόπο.

Για να αντιμετωπιστούν οι ειδικές ανάγκες των ασθενών, όπως η δυσκολία στην πίεση της δοσιμετρικής συσκευής ταυτόχρονα με την εισπνοή, το CICLAIR μπορεί να χρησιμοποιηθεί με τη συσκευή αεροθαλάμου AeroChamber Plus Flow-Vu.

Ηλικιωμένοι και ασθενείς με νεφρική ή ηπατική δυσλειτουργία

Δεν χρειάζεται ρύθμιση της δοσολογίας σε ηλικιωμένους ασθενείς ή σε ασθενείς με μειωμένη ηπατική ή νεφρική λειτουργία.

Παιδιατρικός πληθυσμός

Η ασφάλεια και αποτελεσματικότητα της σικλεσονίδης σε παιδιά ηλικίας κάτω των 12 ετών δεν έχουν ακόμη τεκμηριωθεί. Δεν υπάρχουν επαρκή διαθέσιμα δεδομένα.

Τρόπος χορήγησης

Προφυλάξεις που πρέπει να ληφθούν πριν τον χειρισμό ή την χορήγηση του φαρμακευτικού προϊόντος

Πρέπει να χορηγηθούν στον ασθενή οδηγίες ορθής χρήσης της συσκευής εισπνοών.

Εάν η συσκευή εισπνοών είναι καινούργια ή αν δεν έχει χρησιμοποιηθεί για μία εβδομάδα ή περισσότερο, πρέπει να απελευθερωθούν τρεις ψεκασμοί στον αέρα. Δεν απαιτείται ανακίνηση της συσκευής αφού πρόκειται για διάλυμα αερολύματος. Κατά τη διάρκεια της εισπνοής, ο ασθενής πρέπει να είναι κατά προτίμηση καθιστός ή όρθιος και η συσκευή εισπνοών πρέπει να κρατιέται κάθετα με τον αντίχειρα τοποθετημένο στη βάση της, κάτω από το ακροφύσιο.

Δώστε οδηγίες στον ασθενή να αφαιρέσει το κάλυμμα του ακροφυσίου, να τοποθετήσει τη συσκευή εισπνοών στο στόμα του, να κλείσει τα χείλη γύρω από το ακροφύσιο και να εισπνεύσει αργά και βαθιά. Κατά τη διάρκεια της εισπνοής από το στόμα, πρέπει να πιέσει το πάνω μέρος της συσκευής εισπνοών προς τα κάτω. Στη συνέχεια, ο ασθενής πρέπει να αφαιρέσει τη συσκευή εισπνοών από το στόμα και να κρατήσει την αναπνοή του για περίπου 10 δευτερόλεπτα ή όσο αισθάνεται άνετα. Ο ασθενής δεν πρέπει να εκπνεύσει μέσα στη συσκευή εισπνοών. Τέλος, ο ασθενής πρέπει να εκπνεύσει αργά και να επανατοποθετήσει το κάλυμμα του ακροφυσίου στη θέση του.

Το ακροφύσιο πρέπει να καθαρίζεται με ένα στεγνό χαρτομάντηλο ή ύφασμα μια φορά την εβδομάδα. Η συσκευή εισπνοών δεν πρέπει να πλένεται ή να τοποθετείται στο νερό.

Για οδηγίες σχετικά με τη χρήση του φαρμακευτικού προϊόντος πριν την χορήγηση, βλέπε παράγραφο 6.6.

4.3 Αντενδείξεις

Υπερευαισθησία στη σικλεσονίδη ή σε κάποιο από τα έκδοχα που αναφέρονται στην παράγραφο 6.1.

4.4 Ειδικές προειδοποιήσεις και προφυλάξεις κατά τη χρήση

Όπως με όλα τα εισπνεόμενα κορτικοστεροειδή, το CICLAIR πρέπει να χορηγείται με προσοχή σε ασθενείς με ενεργό ή λανθάνουσα πνευμονική φυματίωση, μυκητιασικές, ιογενείς ή βακτηριακές λοιμώξεις και μόνο στην περίπτωση που οι ασθενείς αυτοί λαμβάνουν επαρκή θεραπεία.

Όπως με όλα τα εισπνεόμενα κορτικοστεροειδή, το CICLAIR δεν ενδείκνυται στη θεραπευτική αγωγή του status asthmaticus ή άλλων οξέων επεισοδίων άσθματος όπου απαιτείται η χρήση εντατικών μέτρων.

Όπως με όλα τα εισπνεόμενα κορτικοστεροειδή, το CICLAIR δεν προορίζεται για την ανακούφιση των οξέων συμπτωμάτων άσθματος για τα οποία απαιτείται η χορήγηση εισπνεόμενου βρογχοδιασταλτικού βραχείας δράσης. Πρέπει να συνιστάται στους ασθενείς να έχουν τέτοιου είδους φαρμακευτική αγωγή διάσωσης διαθέσιμη.

Είναι πιθανό να παρουσιαστούν συστηματικές επιδράσεις των εισπνεόμενων κορτικοστεροειδών, ιδιαίτερα όταν συνταγογραφούνται υψηλές δόσεις για παρατεταμένες χρονικές περιόδους. Αυτές οι επιδράσεις είναι πολύ λιγότερο πιθανό να συμβούν σε σύγκριση με από του στόματος χορηγούμενα κορτικοστεροειδή. Οι πιθανές συστηματικές επιδράσεις περιλαμβάνουν: σύνδρομο Cushing, χαρακτηριστικά συνδρόμου Cushing, επινεφριδιακή καταστολή, καθυστέρηση της ανάπτυξης στα

παιδιά και στους εφήβους, μείωση της οστικής πυκνότητας, καταρράκτη και γλαύκωμα, και πιο σπάνια διάφορες ψυχολογικές επιδράσεις ή επιδράσεις στη συμπεριφορά συμπεριλαμβανομένων ψυχοκινητικής υπερδραστηριότητας, διαταραχών ύπνου, άγχους, κατάθλιψης ή επιθετικότητας (ιδιαίτερα σε παιδιά). Συνεπώς, είναι σημαντικό να ρυθμιστεί η δόση του εισπνεόμενου κορτικοστεροειδούς στη χαμηλότερη δόση με την οποία διατηρείται αποτελεσματικός έλεγχος του άσθματος.

Παιδιατρικός Πληθυσμός

Συνιστάται ο τακτικός έλεγχος του ύψους των παιδιών και των εφήβων που λαμβάνουν παρατεταμένη θεραπεία με εισπνεόμενα κορτικοστεροειδή. Σε περίπτωση καθυστέρησης της ανάπτυξης, η θεραπεία πρέπει να επανεξεταστεί με σκοπό την μείωση της δοσολογίας του εισπνεόμενου κορτικοστεροειδούς, εάν είναι δυνατόν στη χαμηλότερη δόση στην οποία διατηρείται αποτελεσματικός έλεγχος του άσθματος. Επίσης, πρέπει να εξεταστεί το ενδεχόμενο παραπομπής του ασθενούς σε έναν παιδοπνευμονολόγο.

Διαταραχή της ηπατικής λειτουργίας.

Δεν υπάρχουν διαθέσιμα στοιχεία για ασθενείς με σοβαρή διαταραχή της ηπατικής λειτουργίας. Αναμένεται αυξημένη έκθεση σε ασθενείς με σοβαρή διαταραχή της ηπατικής λειτουργίας και για αυτό οι ασθενείς αυτοί πρέπει να παρακολουθούνται για πιθανές συστηματικές επιδράσεις.

Διαταραχή επινεφριδιακής λειτουργίας

Τα οφέλη της εισπνεόμενης σικλεσονίδης πρέπει να ελαχιστοποιούν την ανάγκη για χρήση από του στόματος χορηγούμενων στεροειδών. Ωστόσο, οι ασθενείς οι οποίοι αλλάζουν θεραπεία από στεροειδή χορηγούμενα από το στόμα, εξακολουθούν να διατρέχουν τον κίνδυνο μειωμένης επινεφριδιακής εφεδρείας για σημαντικό χρονικό διάστημα μετά από την αλλαγή της θεραπείας τους σε εισπνεόμενη σικλεσονίδη. Η πιθανότητα εμφάνισης αντίστοιχων συμπτωμάτων μπορεί να επιμένει για αρκετό χρόνο. Σε αυτούς τους ασθενείς μπορεί να χρειαστούν εξειδικευμένες συμβουλές για τον καθορισμό της έκτασης της διαταραχής της επινεφριδιακής λειτουργίας πριν από οποιοσδήποτε προγραμματισμένες επεμβάσεις. Πρέπει πάντοτε να λαμβάνεται υπόψη σε έκτακτες περιπτώσεις (ιατρικές ή χειρουργικές) και σε προγραμματισμένες διαδικασίες που είναι πιθανό να προκαλέσουν στρες, η πιθανότητα υπολειπόμενης, μειωμένης επινεφριδιακής απόκρισης και να εξετάζεται το ενδεχόμενο χορήγησης κατάλληλης θεραπευτικής αγωγής με κορτικοστεροειδή.

Για την αλλαγή της θεραπείας ασθενών οι οποίοι βρίσκονται σε θεραπευτική αγωγή με από του στόματος χορηγούμενα κορτικοστεροειδή:

Η αλλαγή της θεραπείας των ασθενών που λαμβάνουν από του στόματος στεροειδή σε θεραπεία με εισπνεόμενη σικλεσονίδη και η επακόλουθη αντιμετώπισή τους, απαιτούν ιδιαίτερη προσοχή καθώς η αποκατάσταση της μειωμένης φλοιοεπινεφριδιακής λειτουργίας, που οφείλεται σε παρατεταμένη συστηματική θεραπεία με στεροειδή, μπορεί να χρειαστεί αρκετό χρονικό διάστημα.

Ασθενείς οι οποίοι έχουν λάβει θεραπεία με συστηματικά χορηγούμενα στεροειδή για μακρές χρονικές περιόδους ή σε υψηλές δόσεις, είναι πιθανόν να παρουσιάσουν φλοιοεπινεφριδιακή καταστολή. Σε αυτούς τους ασθενείς πρέπει να παρακολουθείται

τακτικά η φλοιοεπινεφριδιακή λειτουργία και να μειώνεται προσεκτικά η δόση των συστηματικά χορηγούμενων στεροειδών.

Μετά από περίπου μία εβδομάδα, ξεκινά η σταδιακή διακοπή των συστηματικά χορηγούμενων στεροειδών με μείωση της δόσης της πρεδνιζολόνης ή ισοδύναμης ποσότητας κατά 1 mg ανά εβδομάδα. Για δόσεις συντήρησης πρεδνιζολόνης που υπερβαίνουν τα 10 mg ημερησίως μπορεί να κριθεί κατάλληλο να γίνουν με προσοχή μεγαλύτερες δοσολογικές μειώσεις ανά εβδομαδιαία χρονικά διαστήματα.

Ορισμένοι ασθενείς αισθάνονται αδιαθεσία κατά μη συγκεκριμένο τρόπο κατά τη διάρκεια της φάσης διακοπής της θεραπείας, παρά τη διατήρηση ή ακόμα και τη βελτίωση της αναπνευστικής τους λειτουργίας. Θα πρέπει να ενθαρρυνθούν να επιμένουν στη θεραπεία με την εισπνεόμενη σικλεσονίδα και να συνεχίσουν τη διακοπή των συστηματικά χορηγούμενων στεροειδών, εκτός εάν υπάρχουν αντικειμενικά σημεία επινεφριδιακής ανεπάρκειας.

Ασθενείς οι οποίοι αλλάζουν θεραπεία από στεροειδή χορηγούμενα από του στόματος και των οποίων η φλοιοεπινεφριδιακή λειτουργία εξακολουθεί να είναι μειωμένη, πρέπει να φέρουν προειδοποιητική κάρτα που να υποδεικνύει ότι χρειάζονται επιπρόσθετη θεραπεία με συστηματική χορήγηση στεροειδών κατά τη διάρκεια περιόδων στρες, π.χ. επιδείνωσης των ασθματικών κρίσεων, λοιμώξεων θώρακα, μείζονος συνοδού νόσου, χειρουργικής επέμβασης, τραύματος κ.τ.λ.

Η αντικατάσταση της θεραπευτικής αγωγής συστηματικώς χορηγούμενων στεροειδών από θεραπεία με εισπνοές μερικές φορές αποκαλύπτει αλλεργίες, όπως είναι η αλλεργική ρινίτιδα ή το έκζεμα, που ελέγχονταν προηγουμένως με το συστηματικώς χορηγούμενο φάρμακο.

Ο παράδοξος βρογχόσπασμος με άμεση αύξηση του συριγμού ή άλλα συμπτώματα βρογχοσυσπάσεως κατόπιν χορήγησης της δόσης πρέπει να αντιμετωπίζονται με τη χορήγηση εισπνεόμενου βραχείας δράσης βρογχοδιασταλτικού, που συνήθως οδηγεί σε ταχεία ανακούφιση. Ο ασθενής θα πρέπει να αξιολογηθεί και η θεραπεία με το CICLAIR θα πρέπει να συνεχισθεί μόνο εάν κατόπιν προσεκτικής εξέτασης, τα αναμενόμενα οφέλη υπερτερούν του πιθανού κινδύνου. Ο συσχετισμός ανάμεσα στη βαρύτητα του άσθματος και στη γενική ευαισθησία όσον αφορά στις οξείες βρογχικές αντιδράσεις θα πρέπει να ληφθεί υπόψη (βλ. παράγραφο 4.8).

Η τεχνική που εφαρμόζουν οι ασθενείς με τη συσκευή εισπνοών πρέπει να ελέγχεται τακτικά, με σκοπό να διασφαλίζεται ότι η ενεργοποίηση της συσκευής εισπνοών συγχρονίζεται με την εισπνοή, εξασφαλίζοντας με αυτό τον τρόπο τη βέλτιστη απόδοση του φαρμάκου στους πνεύμονες.

Η ταυτόχρονη θεραπεία με κετοконаζόλη ή άλλους ισχυρούς αναστολείς του CYP3A4, συμπεριλαμβανομένων των προϊόντων που περιέχουν κομπισιστάτη, αναμένεται να αυξήσει τον κίνδυνο συστηματικών ανεπιθύμητων ενεργειών. Ο συνδυασμός πρέπει να αποφεύγεται πρέπει να αποφεύγεται εκτός εάν το όφελος υπερβαίνει τον αυξημένο κίνδυνο συστηματικών ανεπιθύμητων ενεργειών των κορτικοστεροειδών (βλ. παράγραφο 4.5), και στην περίπτωση αυτή οι ασθενείς θα πρέπει να παρακολουθούνται για συστηματικές ανεπιθύμητες ενέργειες των κορτικοστεροειδών.

Αυτό το φαρμακευτικό προϊόν περιέχει 4,7 mg αλκοόλης (αιθανόλης) σε κάθε δόση. Η ποσότητα σε μία δόση αυτού του φαρμακευτικού προϊόντος αντιστοιχεί σε λιγότερο από 1 ml μύρας ή κρασιού. Αυτή η μικρή ποσότητα αλκοόλης σε αυτό το φαρμακευτικό προϊόν δεν θα έχει κάποια αξιοσημείωτη επίδραση.

4.5 Αλληλεπιδράσεις με άλλα φαρμακευτικά προϊόντα και άλλες μορφές αλληλεπίδρασης

Από *in vitro* δεδομένα προκύπτει ότι το CYP3A4 είναι το κύριο ένζυμο που εμπλέκεται στο μεταβολισμό του ενεργού μεταβολίτη M1 της σικλεσονίδης στον άνθρωπο. Σε μια μελέτη αλληλεπίδρασης φαρμάκων σε σταθεροποιημένη κατάσταση με σικλεσονίδα και κετοконаζόλη ως ισχυρό αναστολέα του CYP3A4, η έκθεση στο δραστικό μεταβολίτη M1 αυξήθηκε κατά περίπου 3,5 φορές, ενώ η έκθεση στην σικλεσονίδα δεν επηρεάστηκε. Συνεπώς, η ταυτόχρονη χορήγηση ισχυρών αναστολέων του CYP3A4 (π.χ. κετοконаζόλη, ιτρακοναζόλη, προϊόντα που περιέχουν κομπισιστάτη και ριτοναβίρη ή νελφίναβιρη) πρέπει να αποφεύγεται εκτός εάν το όφελος υπερβαίνει τον αυξημένο κίνδυνο συστηματικών ανεπιθύμητων ενεργειών των κορτικοστεροειδών, και στη περίπτωση αυτή οι ασθενείς θα πρέπει να παρακολουθούνται για συστηματικές ανεπιθύμητες ενέργειες των κορτικοστεροειδών.

4.6 Γονιμότητα, κύηση και γαλουχία

Γονιμότητα και Κύηση

Δεν υπάρχουν επαρκείς και καλά ελεγχόμενες μελέτες σε εγκύους γυναίκες.

Σε μελέτες σε ζώα τα γλυκοκορτικοειδή έδειξαν ότι επάγουν τις διαμαρτίες διαπλάσεως (βλ. παράγραφο 5.3). Αυτό δεν είναι πιθανό να σχετίζεται με ανθρώπους που λαμβάνουν τις συνιστώμενες εισπνεόμενες δόσεις.

Όπως με άλλα γλυκοκορτικοειδή, η σικλεσονίδα πρέπει να χρησιμοποιείται κατά τη διάρκεια της κύησης μόνο εάν το πιθανό όφελος για τη μητέρα δικαιολογεί το δυνητικό κίνδυνο για το έμβρυο. Πρέπει να χρησιμοποιείται η ελάχιστη αποτελεσματική δόση σικλεσονίδης που απαιτείται για τη διατήρηση επαρκούς ελέγχου του άσθματος.

Τα βρέφη που γεννιούνται από μητέρες που έλαβαν κορτικοστεροειδή κατά τη διάρκεια της εγκυμοσύνης πρέπει να παρακολουθούνται προσεκτικά για υπολειμτογία του φλοιού των επινεφριδίων.

Θηλασμός

Είναι άγνωστο εάν η εισπνεόμενη σικλεσονίδα εκκρίνεται στο ανθρώπινο μητρικό γάλα. Θα πρέπει να εξετάζεται η χορήγηση σικλεσονίδης σε γυναίκες που θηλάζουν μόνο εάν το αναμενόμενο όφελος για τη μητέρα είναι μεγαλύτερο από κάθε πιθανό κίνδυνο για το παιδί.

4.7 Επιδράσεις στην ικανότητα οδήγησης και χειρισμού μηχανημάτων

Το CICLAIR δεν έχει καμία ή έχει ασήμαντη επίδραση στην ικανότητα οδήγησης και χειρισμού μηχανημάτων.

4.8 Ανεπιθύμητες ενέργειες

Περίπου 5% των ασθενών εκδήλωσαν ανεπιθύμητες ενέργειες σε κλινικές μελέτες με Σικλεσονίδη μέσω δοσιμετρικής συσκευής εισπνοών υπό πίεση, η οποία χορηγούνταν σε ημερήσιες δόσεις με εύρος από 40 έως 1.280 μικρογραμμάρια. Στην πλειοψηφία των περιπτώσεων, αυτές ήταν ήπιες και δεν απαιτήθηκε διακοπή της θεραπείας με Σικλεσονίδη μέσω δοσιμετρικής συσκευής εισπνοών υπό πίεση.

Κατηγορία Οργάνου Συστήματος Συχνότητα	Όχι συχνές ($>1/1.000$, $<1/100$)	Σπάνιες ($1/10.000$ – $1/1.000$)	Μη γνωστές (δεν μπορούν να εκτιμηθούν από τα διαθέσιμα δεδομένα)
Καρδιακές διαταραχές		Αίσθημα παλμών**	
Διαταραχές του γαστρεντερικού	Ναυτία, έμετος* Άσχημη γεύση	Κοιλιακό άλγος* Δυσπενία*	
Γενικές διαταραχές και καταστάσεις της οδού χορήγησης	Αντιδράσεις στη θέση εφαρμογής Ξηρότητα στη θέση εφαρμογής		
Διαταραχές του ανοσοποιητικού συστήματος		Αγγειοοίδημα Υπερευαισθησία	
Λοιμώξεις και παρασιτώσεις	Μυκητιασικές λοιμώξεις του στόματος*		
Διαταραχές του νευρικού συστήματος	Κεφαλαλγία*		
Οφθαλμικές διαταραχές			Θολή όραση, Κεντρική Ορώδης Χοριοαμφιβληστροειδοπάθεια
Ψυχιατρικές διαταραχές			Ψυχοκινητική υπερδραστηριότητα, διαταραχές ύπνου, άγχος, κατάθλιψη, επιθετικότητα, μεταβολές στη συμπεριφορά (κυρίως σε παιδιά)
Διαταραχές του αναπνευστικού συστήματος, του θώρακα και του μεσοθωράκιου	Δυσφωνία Βήχας μετά την εισπνοή* Παράδοξος βρογχόσπασμος*		
Διαταραχές του δέρματος και του υποδόριου ιστού	Έκζεμα και εξάνθημα		
Αγγειακές διαταραχές		Υπέρταση	

* Όμοιας ή χαμηλότερης συχνότητας σε σύγκριση με εικονικό φάρμακο

** Αίσθημα παλμών παρατηρήθηκε σε κλινικές δοκιμές σε περιπτώσεις που ως επί το πλείστον συσχετίζονταν με ταυτόχρονη αγωγή με φάρμακα με γνωστές καρδιακές επιδράσεις (π.χ. θεοφυλλίνη ή σαλβουταμόλη).

Ο παράδοξος βρογχόσπασμος μπορεί να εμφανιστεί αμέσως μετά τη χορήγηση της δόσης και είναι μια μη-συγκεκριμένη οξεία αντίδραση σε όλα τα εισπνεόμενα φαρμακευτικά προϊόντα, η οποία μπορεί να σχετίζεται με τη δραστική ουσία, το έκδοχο

ή την ψύξη κατά την εξάτμιση στην περίπτωση δοσιμετρικών συσκευών εισπνοών. Σε σοβαρές περιπτώσεις, θα πρέπει να εξετάζεται η διακοπή του CICLAIR.

Μπορεί να παρουσιαστούν συστηματικές επιδράσεις των εισπνεόμενων κορτικοστεροειδών, ιδιαίτερα όταν χορηγούνται σε υψηλές δόσεις για παρατεταμένες χρονικές περιόδους. Οι πιθανές συστηματικές επιδράσεις περιλαμβάνουν σύνδρομο Cushing, χαρακτηριστικά ομοιάζον με Cushing, καταστολή επινεφριδίων, καθυστέρηση της ανάπτυξης σε παιδιά και εφήβους, μείωση οστικής πυκνότητας, καταρράκτη, γλαύκωμα (βλ. επίσης παράγραφο 4.4).

Αναφορά πιθανολογούμενων ανεπιθύμητων ενεργειών

Η αναφορά πιθανολογούμενων ανεπιθύμητων ενεργειών μετά από τη χορήγηση άδειας κυκλοφορίας του φαρμακευτικού προϊόντος είναι σημαντική. Επιτρέπει τη συνεχή παρακολούθηση της σχέσης οφέλους-κινδύνου του φαρμακευτικού προϊόντος. Ζητείται από τους επαγγελματίες υγείας να αναφέρουν οποιεσδήποτε πιθανολογούμενες ανεπιθύμητες ενέργειες μέσω του Εθνικού Οργανισμού Φαρμάκων, Μεσογείων 284, 15562 Χολαργός, Αθήνα, τηλ: 213 2040380/337, ιστότοπος: <http://www.eof.gr>

4.9 Υπερδοσολογία

Οξεία:

Η εισπνοή από υγιείς εθελοντές μίας εφάπαξ δόσης 2.880 μικρογραμμαρίων σικλεσονίδης ήταν καλά ανεκτή. Η πιθανότητα εμφάνισης οξέων τοξικών επιδράσεων που ακολουθούν την υπερδοσολογία με εισπνεόμενη σικλεσονίδα είναι χαμηλή. Κατόπιν οξείας υπερδοσολογίας δεν απαιτείται συγκεκριμένη θεραπευτική αγωγή.

Χρόνια:

Κατόπιν παρατεταμένης χορήγησης 1.280 μικρογραμμαρίων σικλεσονίδης, δεν παρατηρήθηκαν κλινικά σημεία επινεφριδιακής καταστολής. Ωστόσο, αν συνεχιστεί η χορήγηση δόσης υψηλότερης της συνιστώμενης για παρατεταμένες χρονικές περιόδους, δεν μπορεί να αποκλειστεί κάποιος βαθμός επινεφριδιακής καταστολής. Μπορεί να είναι απαραίτητη η παρακολούθηση της επινεφριδιακής εφεδρείας.

5. ΦΑΡΜΑΚΟΛΟΓΙΚΕΣ ΙΔΙΟΤΗΤΕΣ

5.1 Φαρμακοδυναμικές ιδιότητες

Φαρμακοθεραπευτική κατηγορία: Άλλα φάρμακα για τις αποφρακτικές παθήσεις των αεροφόρων οδών, εισπνεόμενα, γλυκοκορτικοειδή

Κωδικός ATC: R03B A08

Μηχανισμός Δράσης

Η σικλεσονίδα παρουσιάζει χαμηλή συγγένεια δέσμευσης με τον υποδοχέα γλυκοκορτικοειδών. Μετά από του στόματος εισπνοή, η σικλεσονίδα μετατρέπεται ενζυμικά στους πνεύμονες, στον κύριο μεταβολίτη (C21-des-methylpropionyl-ciclesonide) ο οποίος έχει έκδηλη αντιφλεγμονώδη δράση και για το λόγο αυτό θεωρείται ο ενεργός μεταβολίτης.

Κλινική αποτελεσματικότητα και ασφάλεια

Σε τέσσερις κλινικές δοκιμές, έχει δείχθει ότι η σικλεσονίδη μειώνει την υπεραντιδραστικότητα των αεροφόρων οδών στη μονοφωσφορική αδενosίνη στους υπεραντιδραστικούς ασθενείς, με το μέγιστο αποτέλεσμα να παρατηρείται με τη δόση των 640 μικρογραμμαρίων. Σε άλλη δοκιμή, η προθεραπεία με σικλεσονίδη για επτά ημέρες μετρίασε σημαντικά τις αντιδράσεις πρώιμης και όψιμης φάσης που προκλήθηκαν μετά από εισπνοή αλλεργιογόνου. Η αγωγή με εισπνεόμενη σικλεσονίδη αποδείχθηκε επίσης ότι μετριάσει την αύξηση των φλεγμονωδών κυττάρων (σύνολο ηωσινοφίλων) και των φλεγμονωδών διαμεσολαβητών σε επαγόμενα πτύελα.

Ελεγχόμενη μελέτη συνέκρινε την AUC της κορτιζόλης 24ώρου στο πλάσμα σε 26 ενήλικους ασθματικούς ασθενείς μετά από αγωγή 7 ημερών. Σε σύγκριση με το εικονικό φάρμακο, η αγωγή με 320, 640 και 1.280 μικρογραμμάρια σικλεσονίδης ανά ημέρα, δεν μείωσε σε στατιστικά σημαντικό βαθμό τις μέσες τιμές της κορτιζόλης 24ώρου στο πλάσμα ($AUC_{0-24/24}$ ώρες) ούτε έδειξε κάποια δοσοεξαρτώμενη επίδραση.

Σε κλινική δοκιμή στην οποία συμμετείχαν 164 ενήλικες άνδρες και γυναίκες ασθματικοί ασθενείς, χορηγήθηκε σικλεσονίδη σε δόσεις 320 μικρογραμμαρίων ή 640 μικρογραμμαρίων/ημέρα για χρονικό διάστημα 12 εβδομάδων. Κατόπιν διέγερσης με 1 και 250 μικρογραμμάρια κοσυντροπίνης, δεν παρατηρήθηκαν σημαντικές αλλαγές στα επίπεδα κορτιζόλης στο πλάσμα σε σύγκριση με το εικονικό φάρμακο.

Διπλά-τυφλές, ελεγχόμενες με εικονικό φάρμακο δοκιμές διάρκειας 12 εβδομάδων σε ενήλικες και εφήβους έχουν δείξει ότι η αγωγή με σικλεσονίδη, είχε ως αποτέλεσμα βελτιωμένη πνευμονική λειτουργία, μετρούμενη με τον FEV_1 και τη μέγιστη εκπνευστική ροή, βελτιωμένο έλεγχο των συμπτωμάτων του άσθματος και μειωμένη ανάγκη για εισπνεόμενους βήτα-2 αγωνιστές.

Σε μελέτη διάρκειας 12 εβδομάδων με 680 ασθενείς με σοβαρό άσθμα, οι οποίοι προηγουμένως είχαν υποβληθεί σε θεραπεία με 500 – 1.000 μικρογραμμάρια προπιονικής φλουτικαζόνης ανά ημέρα ή με ισοδύναμη θεραπεία, ποσοστό 87,3% και 93,3% των ασθενών δεν εκδήλωσε παρόξυνση κατά τη διάρκεια της θεραπείας με 160 ή 640 μικρογραμμάρια σικλεσονίδης, αντίστοιχα. Στο τέλος της περιόδου μελέτης των 12 εβδομάδων, τα αποτελέσματα έδειξαν στατιστικά σημαντική διαφορά μεταξύ των δόσεων 160 μικρογραμμαρίων και 640 μικρογραμμαρίων σικλεσονίδης ανά ημέρα, αναφορικά με την εμφάνιση παρόξυνσης μετά την πρώτη ημέρα της μελέτης: 43 ασθενείς/339 (12,7%) στην ομάδα των 160 μικρογραμμαρίων/ημέρα και 23 ασθενείς/341 (6,7%) στην ομάδα των 640 μικρογραμμαρίων/ημέρα (λόγος κινδύνου= 0,526, $p= 0,0134$). Και οι δύο δόσεις σικλεσονίδης οδήγησαν σε συγκρίσιμες τιμές FEV_1 στις 12 εβδομάδες. Ανεπιθύμητες ενέργειες σχετιζόμενες με τη θεραπεία παρατηρήθηκαν στο 3,8% και 5% των ασθενών που υποβλήθηκαν σε θεραπεία με 160 ή 640 μικρογραμμάρια σικλεσονίδης ανά ημέρα, αντίστοιχα.

Μια περαιτέρω δοκιμή 52 εβδομάδων, στην οποία συμμετείχαν 367 ασθενείς με ήπιο έως μέτριο άσθμα δεν μπόρεσε να καταδείξει σημαντική διαφορά στη δράση υψηλότερων δόσεων σικλεσονίδης (320 ή 640 μg ανά ημέρα) σε σύγκριση με χαμηλότερη δόση (160 μg ανά ημέρα) στον έλεγχο του άσθματος.

5.2 Φαρμακοκινητικές ιδιότητες

Η σικλεσονίδη παρουσιάζεται ως διάλυμα αερολύματος, που αποτελείται από προωθητικό υλικό HFA 134a και αιθανόλη, το οποίο επιδεικνύει γραμμική σχέση ανάμεσα στις διάφορες δόσεις, τις περιεκτικότητες εισπνοών και τη συστηματική έκθεση.

Απορρόφηση

Μελέτες με από του στόματος και ενδοφλεβίως χορηγούμενη ραδιοεπισημασμένη σικλεσονίδη έχουν δείξει ατελή έκταση της από του στόματος απορρόφησης (24,5%). Η από του στόματος βιοδιαθεσιμότητα και της σικλεσονίδης και του ενεργού μεταβολίτη της είναι αμελητέα ($< 0,5\%$ για την σικλεσονίδη, $< 1\%$ για το μεταβολίτη). Με βάση ένα πείραμα γ-σπινθηρογραφίας, η εναπόθεση στους πνεύμονες σε υγιή άτομα είναι 52%. Σε άμεση σχέση με αυτή την τιμή, η συστηματική βιοδιαθεσιμότητα του ενεργού μεταβολίτη είναι $> 50\%$ χρησιμοποιώντας τη δοσιμετρική συσκευή εισπνοών της σικλεσονίδης. Καθώς η από του στόματος βιοδιαθεσιμότητα του ενεργού μεταβολίτη είναι $< 1\%$, η ποσότητα της εισπνεόμενης σικλεσονίδης που καταπίνεται, δε συμβάλλει στη συστηματική απορρόφηση.

Κατανομή

Μετά από ενδοφλέβια χορήγηση σε υγιή άτομα, η αρχική φάση κατανομής της σικλεσονίδης ήταν ταχεία και σε συμφωνία με την υψηλή λιποφιλία της. Ο όγκος κατανομής ήταν κατά μέσο όρο 2,9 l/kg. Η συνολική κάθαρση ορού της σικλεσονίδης είναι υψηλή (κατά μέσο όρο 2,0 l/ώρα/kg) υποδεικνύοντας υψηλή ηπατική απέκκριση. Το ποσοστό της σικλεσονίδης το οποίο συνδέεται με τις ανθρώπινες πρωτεΐνες του πλάσματος ήταν κατά μέσο όρο 99% και εκείνο του ενεργού μεταβολίτη της ήταν 98-99%, υποδεικνύοντας μια σχεδόν πλήρη σύνδεση της κυκλοφορούσας σικλεσονίδης / του ενεργού μεταβολίτη της με τις πρωτεΐνες του πλάσματος.

Βιομετασχηματισμός

Η σικλεσονίδη υδρολύεται κυρίως στο βιολογικώς ενεργό της μεταβολίτη μέσω των ενζύμων της εστεράσης στον πνεύμονα. Μια διερεύνηση του περαιτέρω ενζυμικού μεταβολισμού από τα μικροσώματα του ανθρώπινου ήπατος έδειξε ότι αυτή η ένωση μεταβολίζεται, με κατάλυση από το CYP3A4, κατά κύριο λόγο σε υδροξυλιωμένους ανενεργούς μεταβολίτες.

Επιπλέον, οι αναστρέψιμες, εστερικές, λιπόφιλες, συζυγείς ενώσεις του ενεργού μεταβολίτη με λιπαρά οξέα ανιχνεύθηκαν στους πνεύμονες.

Αποβολή

Η σικλεσονίδη, μετά από του στόματος και από ενδοφλέβια χορήγηση, απεκκρίνεται κυρίως μέσω των κοπράνων (67%), γεγονός που υποδεικνύει ότι η απέκκριση μέσω της χολής είναι η κύρια οδός απομάκρυνσής της.

Φαρμακοκινητικές/φαρμακοδυναμικές σχέσεις:

Ασθενείς με άσθμα

Η σικλεσονίδη δεν παρουσιάζει φαρμακοκινητικές αλλαγές σε ασθενείς με ήπιο άσθμα συγκριτικά με υγιή άτομα.

Ηλικιωμένοι

Η ηλικία δεν επηρεάζει τη συστηματική έκθεση στον ενεργό μεταβολίτη, σύμφωνα με πληθυσμιακές φαρμακοκινητικές μελέτες.

Νεφρική ή ηπατική δυσλειτουργία

Η μειωμένη ηπατική λειτουργία μπορεί να επηρεάσει την αποβολή των κορτικοστεροειδών. Σε μια μελέτη που περιλάμβανε ασθενείς με ηπατική δυσλειτουργία που έπασχαν από ηπατική κίρρωση, παρατηρήθηκε υψηλότερη συστηματική έκθεση στον ενεργό μεταβολίτη.

Λόγω της έλλειψης νεφρικής απέκκρισης του ενεργού μεταβολίτη, μελέτες σε ασθενείς με νεφρική δυσλειτουργία δεν έχουν πραγματοποιηθεί.

5.3 Προκλινικά δεδομένα για την ασφάλεια

Τα προκλινικά δεδομένα με την σικλεσονίδη δεν αποκαλύπτουν ιδιαίτερο κίνδυνο για τον άνθρωπο με βάση τις συμβατικές μελέτες φαρμακολογικής ασφάλειας, τοξικότητας επαναλαμβανόμενων δόσεων, γονοτοξικότητας ή ενδεχόμενης καρκινογόνου δράσης.

Σε μελέτες αναπαραγωγικής τοξικότητας που πραγματοποιήθηκαν σε πειραματόζωα, αποδείχθηκε ότι τα γλυκοκορτικοειδή επάγουν συγγενείς διαμαρτίες (λυκόστομα, σκελετικές δυσμορφίες). Ωστόσο, αυτά τα αποτελέσματα των μελετών σε πειραματόζωα δε φαίνεται να ισχύουν στον άνθρωπο όταν χορηγούνται οι συνιστώμενες δόσεις.

Σε δύο μελέτες 12 μηνών σε σκύλους, παρατηρήθηκε στη μέγιστη δόση, μια σχετιζόμενη με τη θεραπεία δράση στις ωοθήκες (ειδικότερα ατροφία). Αυτή η δράση παρατηρήθηκε σε συστηματικές εκθέσεις 5,27 – 8,34 φορές αυτών που σημειώθηκαν στην ημερήσια δόση των 160 μg. Η σημασία αυτού του ευρήματος στον άνθρωπο είναι άγνωστη.

Μελέτες σε ζώα με άλλα γλυκοκορτικοειδή έδειξαν ότι η χορήγηση φαρμακολογικών δόσεων γλυκοκορτικοειδών κατά τη διάρκεια της κύησης μπορεί να αυξήσει τον κίνδυνο για καθυστέρηση της ενδομητρίου ανάπτυξης, για καρδιαγγειακή και/ή μεταβολική νόσο των ενηλίκων και/ή για μόνιμες αλλαγές στην πυκνότητα του υποδοχέα των γλυκοκορτικοειδών, στην ανακύκλωση και συμπεριφορά νευρομεταβιβαστών. Η συσχέτιση αυτών των στοιχείων σε ανθρώπους που λαμβάνουν σικλεσονίδη δια εισπνοής είναι άγνωστη.

6. ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΕΣ ΠΛΗΡΟΦΟΡΙΕΣ

6.1 Κατάλογος εκδόχων

Νορφλουράνιο
Αιθανόλη, άνυδρη

6.2 Ασυμβατότητες

Δεν εφαρμόζεται.

6.3 Διάρκεια ζωής

3 χρόνια.

6.4 Ιδιαίτερες προφυλάξεις κατά τη φύλαξη του προϊόντος

Το φαρμακευτικό αυτό προϊόν δεν απαιτεί ιδιαίτερες συνθήκες φύλαξης. Ο περιέκτης περιέχει υγρό υπό πίεση. Μην τον εκθέσετε σε θερμοκρασία μεγαλύτερη των 50°C.

Ο περιέκτης δεν πρέπει να τρυπηθεί, να σπάσει ή να καεί ακόμα και αν φαίνεται άδειος.

6.5 Φύση και συστατικά του περιέκτη

Η συσκευή εισπνοών αποτελείται από ένα υπό πίεση περιέκτη αλουμινίου και σφραγίζεται με δοσιμετρική βαλβίδα, ακροφύσιο και καπάκι, και τα δύο από πολυπροπυλένιο.

Το CICLAIR 80 μικρογραμμάρια ανά ψεκασμό διάλυμα για εισπνοή υπό πίεση έχει πράσινο καπάκι.

Το CICLAIR 160 μικρογραμμάρια ανά ψεκασμό διάλυμα για εισπνοή υπό πίεση έχει μωβ καπάκι.

Το CICLAIR 320 μικρογραμμάρια ανά ψεκασμό διάλυμα για εισπνοή υπό πίεση έχει κόκκινο καπάκι.

Μέγεθος συσκευασίας: 1 συσκευή εισπνοής με 120 δοσιμετρικούς ψεκασμούς

6.6 Ιδιαίτερες προφυλάξεις απόρριψης και άλλος χειρισμός

Θα πρέπει να δοθούν στους ασθενείς προσεκτικές οδηγίες για την ορθή χρήση της συσκευής εισπνοών (βλ. Φύλλο Οδηγιών Χρήσης).

Όπως με τα περισσότερα εισπνεόμενα προϊόντα σε περιέκτες υπό πίεση, η θεραπευτική δράση αυτού του φαρμακευτικού προϊόντος μπορεί να μειωθεί όταν ο περιέκτης είναι ψυχρός. Παρόλα αυτά, το CICLAIR παρέχει μια σταθερή δόση σε θερμοκρασίες από -10°C έως 40°C.

Εάν η συσκευή εισπνοής γίνει πολύ κρύα, αφαιρέστε τη συσκευή από την πλαστική θήκη και θερμάνετε την στο χέρι σας για λίγα λεπτά πριν τη χρήση. Ποτέ μην χρησιμοποιήσετε οτιδήποτε άλλο για να την θερμάνετε.

Κάθε αχρησιμοποίητο φαρμακευτικό προϊόν ή υπόλειμμα πρέπει να απορρίπτεται σύμφωνα με τις κατά τόπους ισχύουσες σχετικές διατάξεις.

7. ΚΑΤΟΧΟΣ ΤΗΣ ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ

GENETIC SPA

Via G. Della Monica n.26

84083, Castel San Giorgio

Salerno

ΙΤΑΛΙΑ

Tel. : +39 0898289111

Email: info@geneticspa.it

8. ΑΡΙΘΜΟΣ(ΟΙ) ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ

CICLAIR 80 μικρογραμμάρια ανά ψεκασμό, διάλυμα για εισπνοή υπό πίεση:
117422/06-11-2023 & 23413/26-02-2025

CICLAIR 160 μικρογραμμάρια ανά ψεκασμό, διάλυμα για εισπνοή υπό πίεση:
117421/06-11-2023 & 23412/26-02-2025

CICLAIR 320 μικρογραμμάρια ανά ψεκασμό, διάλυμα για εισπνοή υπό πίεση
117420/06-11-2023 & 23411/26-02-2025

9. ΗΜΕΡΟΜΗΝΙΑ ΠΡΩΤΗΣ ΕΓΚΡΙΣΗΣ / ΑΝΑΝΕΩΣΗΣ ΤΗΣ ΑΔΕΙΑΣ

Ημερομηνία πρώτης έγκρισης: 6 Νοεμβρίου 2023

10. ΗΜΕΡΟΜΗΝΙΑ ΑΝΑΘΕΩΡΗΣΗΣ ΤΟΥ ΚΕΙΜΕΝΟΥ

26-02-2025