

ΠΕΡΙΛΗΨΗ ΤΩΝ ΧΑΡΑΚΤΗΡΙΣΤΙΚΩΝ ΤΟΥ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ

1. ΟΝΟΜΑΣΙΑ ΤΟΥ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΟΥ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ

**Breair 100 μικρογραμμάρια /6 μικρογραμμάρια ανά ψεκάσμο,
διάλυμα για εισπνοή υπό πίεση**

2. ΠΟΙΟΤΙΚΗ ΚΑΙ ΠΟΣΟΤΙΚΗ ΣΥΝΘΕΣΗ

Κάθε σταθερή δόση (ex-valve) περιέχει:

100 μικρογραμμάρια διπροπιονικής βεκλομεθαζόνης και 6 μικρογραμμάρια διυδρικής φουμαρικής φορμοτερόλης.

Αυτή είναι ισοδύναμη με μία αποδιδόμενη δόση (ex-actuator) των 84,6 μικρογραμμάτων διπροπιονικής βεκλομεθαζόνης και 5,0 μικρογραμμάτων διυδρικής φουμαρικής φορμοτερόλης.

Έκδοχο με γνωστή δράση:

Αυτό το φάρμακο περιέχει 7 mg αλκοόλης (αιθανόλη, άνυδρη) ανά ψεκάσμο (ex-valve).

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

3. ΦΑΡΜΑΚΟΤΕΧΝΙΚΗ ΜΟΡΦΗ

Διάλυμα για εισπνοή υπό πίεση.

Ο περιέκτης περιέχει άχρωμο προς υποκίτρινο διάλυμα.

4. ΚΛΙΝΙΚΕΣ ΠΛΗΡΟΦΟΡΙΕΣ

4.1 Θεραπευτικές ενδείξεις

Το Breair ενδείκνυται σε ενήλικες.

Άσθμα

Το Breair ενδείκνυται για τη τακτική αντιμετώπιση του άσθματος, όπου είναι κατάλληλη η χρήση ενός προϊόντος συνδυασμού (εισπνεόμενο κορτικοστεροειδές και β₂-αγωνιστής μακράς διάρκειας δράσης):

- ασθενείς που δεν ελέγχονται επαρκώς με τη χρήση εισπνεόμενων κορτικοστεροειδών και με την κατ' επίκληση χρήση εισπνεόμενων β₂-αγωνιστών ταχείας δράσης

ή

- ασθενείς που ελέγχονται ήδη επαρκώς με τη χρήση τόσο εισπνεόμενων κορτικοστεροειδών όσο και β₂-αγωνιστών μακράς διάρκειας δράσης μαζί.

ΧΑΠ

Συμπτωματική θεραπεία των ασθενών με βαριά ΧΑΠ (FEV₁ < 50% της αναμενόμενης φυσιολογικής) και με ιστορικό επαναλαμβανόμενων παροξύνσεων, οι οποίες έχουν σημαντικά συμπτώματα παρά τη τακτική θεραπεία με βρογχοδιασταλτικά μακράς δράσης.

4.2 Δοσολογία και τρόπος χορήγησης

Δοσολογία

ΑΣΘΜΑ

Το **Breair** δεν ενδείκνυται για την αρχική αντιμετώπιση του άσθματος. Η δοσολογία των συστατικών του Breair είναι εξατομικευμένη και θα πρέπει να ρυθμίζεται σύμφωνα με τη βαρύτητα της νόσου. Αυτό θα πρέπει να λαμβάνεται υπ' όψη όχι μόνο όταν ξεκινά η θεραπεία με προϊόντα συνδυασμού, αλλά επίσης και κατά τη προσαρμογή της δοσολογίας. Εάν ένας μεμονωμένος ασθενής χρειαστεί έναν συνδυασμό δόσεων διαφορετικό από εκείνο που διατίθεται με το συνδυασμό σε μία συσκευή εισπνοής, θα πρέπει να συνταγογραφηθούν οι κατάλληλες δόσεις β₂-αγωνιστών και/ή κορτικοστεροειδών από ξεχωριστές συσκευές εισπνοής.

Η διπροπιονική βεκλομεθαζόνη που περιέχεται στο Breair χαρακτηρίζεται από μία κατανομή μικρομερών σωματιδίων, η οποία έχει ως αποτέλεσμα μία πιο ισχυρή επίδραση σε σχέση με σκεύασμα διπροπιονικής βεκλομεθαζόνης με μία κατανομή μη μικρομερών σωματιδίων (100 μικρογραμμάρια μικρομερών σωματιδίων διπροπιονικής βεκλομεθαζόνης στο Breair ισοδυναμούν με 250 μικρογραμμάρια διπροπιονικής βεκλομεθαζόνης σε ένα σκεύασμα μη μικρομερών σωματιδίων). Συνεπώς η συνολική ημερήσια δόση διπροπιονικής βεκλομεθαζόνης που χορηγείται με το Breair θα πρέπει να είναι μικρότερη από τη συνολική ημερήσια δόση διπροπιονικής βεκλομεθαζόνης που χορηγείται με σκεύασμα μη μικρομερών σωματιδίων διπροπιονικής βεκλομεθαζόνης.

Αυτό θα πρέπει να λαμβάνεται υπ' όψη όταν ένας ασθενής αλλάζει ένα σκεύασμα διπροπιονικής βεκλομεθαζόνης που δεν διαθέτει κατανομή μικρομερών σωματιδίων ώστε να χρησιμοποιήσει το Breair. Η δόση της διπροπιονικής βεκλομεθαζόνης θα πρέπει να είναι μικρότερη και θα πρέπει να προσαρμοστεί σύμφωνα με τις ατομικές ανάγκες των ασθενών.

Υπάρχουν δύο θεραπευτικές προσεγγίσεις:

A. Η αγωγή συντήρησης: Το Breair λαμβάνεται ως τακτική αγωγή συντήρησης συνδυαστικά με ένα ξεχωριστό κατ' επίκληση ταχείας δράσης βρογχοδιασταλτικό.

B. Η αγωγή συντήρησης και ανακούφισης: Το Breaір λαμβάνεται και ως τακτική αγωγή συντήρησης και κατ' επίκληση για την αντιμετώπιση των συμπτωμάτων του άσθματος.

A. Η αγωγή συντήρησης

Θα πρέπει να συνιστάται στους ασθενείς να έχουν ανά πάσα στιγμή διαθέσιμο το ξεχωριστό βρογχοδιασταλτικό ταχείας δράσης, για χρήση διάσωσης.

Συνιστώμενες δοσολογίες για ενηλίκους ηλικίας από 18 ετών και άνω:

Μία ή δύο εισπνοές δύο φορές ημερησίως.

Η μέγιστη ημερήσια δόση είναι 4 εισπνοές.

B. Η αγωγή συντήρησης και ανακούφισης

Οι ασθενείς λαμβάνουν την ημερήσια δόση συντήρησης με Breaір και επιπροσθέτως, λαμβάνουν το Breaір κατ' επίκληση για την αντιμετώπιση των συμπτωμάτων του άσθματος. Θα πρέπει να συνιστάται στους ασθενείς να έχουν πάντοτε το Breaір διαθέσιμο ανά πάσα στιγμή για χρήση διάσωσης.

Το Breaір για αγωγή συντήρησης και ανακούφισης πρέπει ιδιαίτερα να προτείνεται σε ασθενείς με:

- μη πλήρως ελεγχόμενο άσθμα και με ανάγκη χρήσης ανακουφιστικών φαρμάκων
- παροξύνσεις άσθματος στο παρελθόν, όπου απαιτήθηκε ιατρική παρέμβαση.

Απαιτείται στενή παρακολούθηση για τις δοσο-εξαρτώμενες ανεπιθύμητες ενέργειες σε ασθενείς που λαμβάνουν συχνά μεγάλο αριθμό εισπνοών Breaір κατ' επίκληση.

Συνιστώμενες δοσολογίες για ενηλίκους ηλικίας από 18 ετών και άνω: Η συνιστώμενη δόση συντήρησης είναι 1 εισπνοή δύο φορές την ημέρα (μία εισπνοή το πρωί και μία εισπνοή το βράδυ).

Οι ασθενείς πρέπει να λαμβάνουν 1 επιπρόσθετη εισπνοή κατ' επίκληση για την αντιμετώπιση των συμπτωμάτων. Αν τα συμπτώματα επιμένουν μετά από λίγα λεπτά, μια πρόσθετη εισπνοή μπορεί να ληφθεί.

Η μέγιστη ημερήσια δόση ανέρχεται σε 8 εισπνοές.

Στους ασθενείς που χρειάζονται καθημερινά συχνή χρήση εισπνοών διάσωσης θα πρέπει να δίνεται σαφής οδηγία να ζητούν ιατρική συμβουλή. Το άσθμα τους θα πρέπει να επαναξιολογηθεί και η αγωγή συντήρησής τους να επανεκτιμηθεί.

Συνιστώμενες δοσολογίες για παιδιά και εφήβους ηλικίας κάτω των 18 ετών:

Η ασφάλεια και αποτελεσματικότητα του Breaір σε παιδιά και εφήβους ηλικίας κάτω των 18 ετών δεν έχουν καθιερωθεί. Διαθέσιμα δεδομένα χρήσης του Breaір σε παιδιά ηλικίας

μεταξύ 5 και 11 ετών και εφήβους ηλικίας μεταξύ 12 και 17 ετών, περιγράφονται στις παραγράφους 4.8, 5.1, και 5.2, αλλά δεν μπορεί να γίνει σύσταση σχετικά με τη δοσολογία.

Οι ασθενείς θα πρέπει να επαναξιολογούνται τακτικά από έναν γιατρό, έτσι ώστε η δοσολογία του Breair να παραμένει η βέλτιστη και να αλλάζει μόνο κατόπιν ιατρικής συμβουλής. Η δοσολογία θα πρέπει να τιτλοποιείται στη χαμηλότερη δόση, με την οποία διατηρείται αποτελεσματικός έλεγχος των συμπτωμάτων. Όταν ο έλεγχος των συμπτωμάτων διατηρείται με τη χαμηλότερη συνιστώμενη δόση, τότε το επόμενο βήμα θα μπορούσε να συμπεριλάβει μία δοκιμή μόνον με εισπνεόμενο κορτικοστεροειδές.

Θα πρέπει να συνιστάται στους ασθενείς να λαμβάνουν το Breair κάθε μέρα ακόμη και όταν είναι ασυμπτωματικοί.

ΧΑΠ

Συνιστώμενες δοσολογίες για ενήλικες από 18 ετών και άνω:

Δύο εισπνοές δύο φορές ημερησίως.

Ειδικές ομάδες ασθενών:

Δεν απαιτείται προσαρμογή της δοσολογίας σε ηλικιωμένους ασθενείς. Δεν υπάρχουν διαθέσιμα δεδομένα για τη χρήση του Breair σε ασθενείς με ηπατική ή νεφρική δυσλειτουργία (βλέπε παράγραφο 5.2).

Τρόπος χορήγησης:

Για χρήση με εισπνοή.

Για τη διασφάλιση της ορθής χορήγησης του φαρμάκου, θα πρέπει να επιδεικνύεται στον ασθενή ο σωστός τρόπος χρήσης της συσκευής εισπνοής από έναν γιατρό ή από κάποιον άλλο επαγγελματία υγείας. Η ορθή χρήση της υπό πίεση δοσιμετρικής συσκευής εισπνοής είναι απαραίτητη προκειμένου η θεραπεία να είναι επιτυχής. Θα πρέπει να συνιστάται στον ασθενή να διαβάζει προσεκτικά το Φύλλο Οδηγιών Χρήσης και να ακολουθεί τις οδηγίες χρήσης, όπως παρέχονται στο Φύλλο Οδηγιών.

Η συσκευή εισπνοής Breair παρέχεται με ένα μετρητή δόσης για τις συσκευασίες των 120 δόσεων και ένα δείκτη δόσης για τις συσκευασίες των 180 δόσεων, και τα δύο στο πίσω μέρος του επιστόμιου, τα οποία δείχνουν πόσες δόσεις έχουν απομείνει. Για το φαρμακευτικό προϊόν των 120 δόσεων, κάθε φορά που ο ασθενής πιέζει τη συσκευή, απελευθερώνεται ένας ψεκασμός φαρμάκου και ο μετρητής μετρά αντίστροφα κατά ένα. Για το φαρμακευτικό προϊόν των 180 δόσεων, κάθε φορά που ο ασθενής πιέζει τη συσκευή, ο μετρητής περιστρέφεται κατά ένα μικρό βαθμό και ο αριθμός των ψεκασμών που απομένουν εμφανίζεται σε διαστήματα των 20. Θα πρέπει να συνιστάται στους ασθενείς να αποφεύγουν τυχόν πτώση της συσκευής εισπνοής, καθώς αυτό μπορεί να προκαλέσει την αντίστροφη μέτρηση του μετρητή.

Έλεγχος της συσκευής εισπνοής:

Πριν τη χρήση της συσκευής εισπνοής για πρώτη φορά ή εάν η συσκευή εισπνοής δεν έχει χρησιμοποιηθεί για 14 ημέρες ή περισσότερο, ο ασθενής θα πρέπει να πραγματοποιεί ένα ψεκασμό στον αέρα προκειμένου να διασφαλίζεται ότι η συσκευή εισπνοής λειτουργεί σωστά. Μετά τον έλεγχο της συσκευής εισπνοής την πρώτη φορά, ο μετρητής πρέπει να αναγράφει 120 ή 180.

Όποτε είναι δυνατόν, οι ασθενείς θα πρέπει να στέκονται όρθιοι ή να κάθονται ευθυτενείς κατά την εισπνοή από τη συσκευή τους.

Χρήση της συσκευής εισπνοής:

Εάν η συσκευή εισπνοής έχει εκτεθεί σε έντονο κρύο, οι ασθενείς θα πρέπει να τη ζεστάνουν με τα χέρια τους για λίγα λεπτά πριν τη χρησιμοποιήσουν. Δεν πρέπει ποτέ να τη ζεσταίνουν με τεχνητά μέσα.

1. Οι ασθενείς θα πρέπει να αφαιρέσουν το προστατευτικό καπάκι από το επιστόμιο και να ελέγξουν ότι το επιστόμιο είναι καθαρό και απαλλαγμένο από σκόνη και βρωμιές ή οποιοδήποτε άλλο ξένο σωματίδιο.
2. Οι ασθενείς θα πρέπει να εκπνεύσουν όσο το δυνατόν πιο αργά και πιο βαθιά.
3. Οι ασθενείς θα πρέπει να κρατήσουν τη συσκευή κάθετα, με το σώμα της προς τα πάνω και να τοποθετήσουν τα χείλη γύρω από το επιστόμιο χωρίς να δαγκώσουν το επιστόμιο.
4. Ταυτόχρονα, οι ασθενείς θα πρέπει να εισπνεύσουν αργά και βαθιά από το στόμα. Αφού αρχίσουν να εισπνέουν, θα πρέπει να πιέσουν την κορυφή της συσκευής εισπνοής προς τα κάτω για να απελευθερώσουν έναν ψεκασμό.
5. Οι ασθενείς θα πρέπει να κρατήσουν την αναπνοή τους όσο το δυνατόν περισσότερο και τέλος, να απομακρύνουν τη συσκευή εισπνοής από το στόμα και να εκπνεύσουν αργά. Οι ασθενείς δεν πρέπει να εκπνέουν εντός της συσκευής εισπνοής.

Εάν θα πρέπει να γίνει και άλλη εισπνοή, οι ασθενείς θα πρέπει να κρατήσουν τη συσκευή εισπνοής σε κατακόρυφη θέση για περίπου μισό λεπτό και να επαναλάβουν τα βήματα 2 έως 5.

ΣΗΜΑΝΤΙΚΟ: Οι ασθενείς δεν πρέπει να εκτελούν τα βήματα 2 έως 5 πολύ γρήγορα.

Μετά τη χρήση, οι ασθενείς πρέπει να κλείσουν τη συσκευή εισπνοής με το προστατευτικό καπάκι και να ελέγξουν το μετρητή ή δείκτη δόσης.

Θα πρέπει να συνιστάται στους ασθενείς να παίρνουν καινούρια συσκευή εισπνοής όταν ο μετρητής δόσεων ή ο δείκτης δόσεων δείχνει τον αριθμό 20. Πρέπει να σταματήσουν να χρησιμοποιούν τη συσκευή εισπνοής όταν ο μετρητής δείχνει 0, καθώς τυχόν ψεκασμοί που

απομένουν στη συσκευή μπορεί να μην επαρκούν για να απελευθερώσουν μια πλήρη δόση, και θα πρέπει να αρχίσουν να χρησιμοποιούν την καινούρια συσκευή εισπνοής.

Εάν εμφανιστεί εκνέφωμα μετά την εισπνοή, είτε από τη συσκευή εισπνοής είτε από τις άκρες του στόματος, η διαδικασία θα πρέπει να επαναλαμβάνεται από το βήμα 2.

Για τους ασθενείς με αδύναμα χέρια, μπορεί να είναι πιο εύκολο να κρατούν τη συσκευή εισπνοής και με τα δύο χέρια. Συνεπώς, οι δείκτες θα πρέπει να τοποθετούνται στην κορυφή της συσκευής εισπνοών και οι δύο αντίχειρες στη βάση της συσκευής.

Οι ασθενείς θα πρέπει να ξεπλένουν το στόμα τους ή να κάνουν γαργάρες με νερό ή να βουρτσίζουν τα δόντια τους μετά την εισπνοή (βλέπε παράγραφο 4.4).

Το δοχείο περιέχει υγρό υπό πίεση. Οι ασθενείς θα πρέπει να ενημερώνονται να μην το εκθέτουν σε θερμοκρασίες υψηλότερες από 50°C και να μην τρυπούν τον περιέκτη.

Καθαρισμός

Θα πρέπει να συνιστάται στους ασθενείς να διαβάζουν το Φύλλο Οδηγιών χρήσης προσεκτικά για τις οδηγίες καθαρισμού. Για τον τακτικό καθαρισμό της συσκευής εισπνοής, οι ασθενείς θα πρέπει να απομακρύνουν το καπάκι από το επιστόμιο και να σκουπίζουν το εξωτερικό και το εσωτερικό τμήμα του επιστομίου με ένα στεγνό πανί. **Δεν πρέπει να αφαιρούν τον περιέκτη από τον ενεργοποιητή και να χρησιμοποιούν νερό ή άλλα υγρά για τον καθαρισμό του επιστομίου.**

Οι ασθενείς που βρίσκουν δυσκολία στο συγχρονισμό της ενεργοποίησης του ψεκασμού με την εισπνοή τους, μπορούν να χρησιμοποιούν τον αεροθάλαμο AeroChamber Plus®. Ο ιατρός τους ή ο φαρμακοποιός ή ο νοσοκόμος πρέπει να τους ενημερώνει για την ορθή χρήση και τη φροντίδα της συσκευής εισπνοής και του αεροθαλάμου, καθώς και να ελέγχει την τεχνική τους, ώστε να εξασφαλίζεται η βέλτιστη απόδοση του εισπνεόμενου φαρμάκου προς τους πνεύμονες. Αυτό μπορεί να επιτευχθεί από τους ασθενείς που χρησιμοποιούν το AeroChamber Plus® εισπνέοντας μια φορά συνεχόμενα αργά και βαθιά μέσω του αεροθαλάμου, χωρίς καθυστέρηση μεταξύ ψεκασμού και εισπνοής.

4.3 Αντενδείξεις

Υπερευαισθησία στις δραστικές ουσίες ή σε κάποιο από τα έκδοχα που αναφέρονται στην παράγραφο 6.1.

4.4 Ειδικές προειδοποιήσεις και προφυλάξεις κατά τη χρήση

Το Breair® πρέπει να χρησιμοποιείται με προσοχή (η οποία μπορεί να περιλαμβάνει και ιατρική παρακολούθηση) σε ασθενείς με καρδιακές αρρυθμίες, ιδίως με κολποκοιλιακό αποκλεισμό τρίτου βαθμού και ταχυαρρυθμίες (επιταχυνόμενοι και/ή ακανόνιστοι καρδιακοί χτύποι), ιδιοπαθή υποβαλβιδική αορτική στένωση, υπερτροφική αποφρακτική μυοκαρδιοπάθεια, σοβαρή καρδιοπάθεια, ιδίως με οξύ έμφραγμα του μυοκαρδίου, ισχαιμική καρδιοπάθεια, συμφορητική

καρδιακή ανεπάρκεια, αποφρακτικές αγγειοπάθειες, ιδίως με αρτηριοσκλήρυνση, αρτηριακή υπέρταση και ανεύρυσμα.

Προσοχή θα πρέπει να δίνεται κατά τη θεραπεία ασθενών με γνωστή ή ύποπτη επιμήκυνση του διαστήματος QTc, είτε συγγενή είτε φαρμακοεπαγόμενη (QTc>0,44 δευτερόλεπτα). Η φορμοτερόλη αυτή καθ' αυτή μπορεί να επάγει την επιμήκυνση του διαστήματος QTc.

Προσοχή απαιτείται επίσης όταν το Breair χρησιμοποιείται από ασθενείς με θυρεοτοξίκωση, σακχαρώδη διαβήτη, φαιοχρωμοκύττωμα και μη αντιμετωπισθείσα υποκαλιαιμία.

Δυνητικά μπορεί να εμφανιστεί σοβαρή υποκαλιαιμία ως αποτέλεσμα της θεραπείας με β₂-αγωνιστές. Ιδιαίτερη προσοχή συνιστάται σε σοβαρό άσθμα, καθώς αυτή η επίδραση μπορεί να ενισχυθεί από την υποξία. Η υποκαλιαιμία μπορεί επίσης να ενισχυθεί από τη συγχωρηγούμενη θεραπεία με άλλα φάρμακα τα οποία μπορεί να επάγουν την υποκαλιαιμία, όπως τα παράγωγα ξανθίνης, τα στεροειδή και τα διουρητικά (βλέπε παράγραφο 4.5). Προσοχή συνιστάται επίσης σε ασταθές άσθμα όταν μπορεί να χρησιμοποιούνται διάφορα βρογχοδιασταλτικά «διάσωσης». Συνιστάται η παρακολούθηση των επιπέδων του καλίου στον ορό σε τέτοιες περιπτώσεις.

Η εισπνοή φορμοτερόλης μπορεί να προκαλέσει μία αύξηση των επιπέδων γλυκόζης στο αίμα. Συνεπώς, τα επίπεδα γλυκόζης αίματος θα πρέπει να παρακολουθούνται στενά σε ασθενείς με διαβήτη.

Εάν έχει προγραμματιστεί η χορήγηση αναισθησίας με αλογονωμένα αναισθητικά, θα πρέπει να διασφαλίζεται ότι το Breair δεν χορηγείται για 12 ώρες τουλάχιστον πριν την έναρξη της αναισθησίας, καθώς υπάρχει κίνδυνος εμφάνισης καρδιακών αρρυθμιών.

Όπως και με όλες τις εισπνεόμενες φαρμακευτικές αγωγές που περιέχουν κορτικοστεροειδή, το Breair θα πρέπει να χορηγείται με προσοχή σε ασθενείς με ενεργό ή λανθάνουσα πνευμονική φυματίωση, μυκητιασικές και ιογενείς λοιμώξεις των αεροφόρων οδών.

Συνιστάται η θεραπεία με Breair να μη διακόπτεται απότομα.

Εάν οι ασθενείς θεωρήσουν ότι η θεραπεία είναι μη αποτελεσματική, θα πρέπει να ζητείται ιατρική συμβουλή. Η αυξανόμενη χρήση βρογχοδιασταλτικών «διάσωσης» υποδηλώνει επιδείνωση της υποκείμενης πάθησης και απαιτεί επαναξιολόγηση της αντιασθματικής θεραπείας. Η αιφνίδια και εξελισσόμενη επιδείνωση του ελέγχου του άσθματος ή της ΧΑΠ είναι δυνητικά απειλητική για τη ζωή και ο ασθενής θα πρέπει να υποβάλλεται σε επείγουσα ιατρική αξιολόγηση. Θα πρέπει να εξετάζεται η ανάγκη για αυξημένη θεραπεία με κορτικοστεροειδή, είτε εισπνεόμενα είτε από του στόματος ή για αντιβιοτική θεραπεία εάν υπάρχει η υποψία λοίμωξης.

Οι ασθενείς δεν θα πρέπει να ξεκινούν θεραπεία με Breair κατά τη διάρκεια μίας έξαρσης, ή εάν εμφανίζουν σημαντική ή οξεία επιδείνωση του άσθματος. Σοβαρές σχετιζόμενες με το άσθμα ανεπιθύμητες ενέργειες και εξάρσεις μπορεί να εμφανιστούν κατά τη διάρκεια της θεραπείας με Breair. Θα πρέπει να ζητείται από τους ασθενείς να συνεχίζουν τη θεραπεία, αλλά να ζητούν

ιατρική συμβουλή, εάν τα συμπτώματα του άσθματος παραμένουν μη ελεγχόμενα ή επιδεινώνονται μετά την έναρξη της θεραπείας με Breair.

Όπως και με άλλες εισπνεόμενες θεραπείες, μπορεί να προκληθεί παράδοξος βρογχόσπασμος με άμεση αύξηση του συριγμού και της ταχύπνοιας μετά τη χορήγηση της δόσης. Αυτός θα πρέπει να αντιμετωπίζεται αμέσως με ένα εισπνεόμενο βρογχοδιασταλτικό ταχείας δράσης. Η θεραπεία με το Breair θα πρέπει να διακόπτεται αμέσως, ο ασθενής να επαναξιολογείται και να ξεκινά η χορήγηση εναλλακτικής θεραπείας, εάν αυτό είναι απαραίτητο.

Το Breair δεν θα πρέπει να χρησιμοποιείται ως η πρώτη θεραπεία του άσθματος.

Για την αντιμετώπιση των οξέων ασθματικών κρίσεων, θα πρέπει να συνιστάται στους ασθενείς να έχουν πάντοτε διαθέσιμο μαζί τους το βρογχοδιασταλτικό ταχείας δράσης, είτε το Breair (για ασθενείς που χρησιμοποιούν το Breair ως αγωγή συντήρησης και ανακούφισης) ή ένα ξεχωριστό ταχείας δράσης βρογχοδιασταλτικό (για ασθενείς που χρησιμοποιούν το Breair ως αγωγή συντήρησης μόνο).

Θα πρέπει να υπενθυμίζεται στους ασθενείς να λαμβάνουν το Breair καθημερινά, σύμφωνα με τη συνταγογράφηση ακόμη και όταν είναι ασυμπτωματικοί. Οι εισπνοές ανακούφισης με Breair πρέπει να λαμβάνονται για την αντιμετώπιση των συμπτωμάτων του άσθματος, αλλά δεν προορίζονται για τακτική προφυλακτική χρήση, π.χ. πριν από την άσκηση. Για αυτή την περίπτωση θα πρέπει να εξεταστεί η χρήση ενός ξεχωριστού ταχείας δράσης βρογχοδιασταλτικού.

Εφόσον ελεγχθούν τα συμπτώματα του άσθματος, θα πρέπει να εξεταστεί το ενδεχόμενο σταδιακής ελάττωσης της δόσης του Breair. Η τακτική επανεξέταση των ασθενών, όσο η δοσολογία της θεραπείας μειώνεται, είναι σημαντική. Θα πρέπει να χρησιμοποιείται η χαμηλότερη αποτελεσματική δόση του Breair (βλέπε επίσης παράγραφο 4.2).

Συστηματικές επιδράσεις μπορεί να εμφανιστούν με τη χρήση οποιωνδήποτε εισπνεόμενων κορτικοστεροειδών, ιδιαίτερα σε υψηλές δόσεις που έχουν συνταγογραφηθεί για μεγάλες χρονικές περιόδους. Αυτές οι επιδράσεις είναι πολύ λιγότερο πιθανό να εμφανιστούν με εισπνεόμενα από ότι με από του στόματος χορηγούμενα κορτικοστεροειδή. Στις πιθανές συστηματικές επιδράσεις περιλαμβάνονται: σύνδρομο Cushing, χαρακτηριστικά που προσομοιάζουν στο σύνδρομο Cushing, επινεφριδιακή καταστολή, μείωση της οστικής πυκνότητας, καθυστέρηση της ανάπτυξης σε παιδιά και εφήβους, καταρράκτης και γλαύκωμα, και πολύ σπάνια μια σειρά ψυχολογικών επιδράσεων ή επιδράσεων στη συμπεριφορά που περιλαμβάνουν ψυχοκινητική υπερδραστηριότητα, διαταραχές του ύπνου, άγχος, κατάθλιψη ή επιθετικότητα (ιδιαίτερα στα παιδιά).

Συνεπώς, είναι σημαντικό να επαναξιολογείται τακτικά ο ασθενής, και να μειώνεται η δόση του εισπνεόμενου κορτικοστεροειδούς στη χαμηλότερη δόση, κατά την οποία διατηρείται αποτελεσματικός έλεγχος του άσθματος.

Φαρμακοκινητικά δεδομένα χορήγησης μιας δόσης (βλέπε παράγραφο 5.2) έδειξαν ότι η χρήση του συνδυασμού διπροπιονικής βεκλομεθαζόνης και φορμοτερόλης με τον αεροθάλαμο AeroChamber Plus® σε σύγκριση με τη χρήση της τυπικής συσκευής εισπνοής με ενεργοποιητή, δεν αυξάνει την συνολική συστηματική έκθεση στη φορμοτερόλη και ελαττώνει την συστηματική έκθεση στην 17-μονοπροπιονική-βεκλομεθαζόνη, ενώ αυξάνεται η αμετάβλητη διπροπιονική βεκλομεθαζόνη η οποία φθάνει στη συστηματική κυκλοφορία από τους πνεύμονες. Εν τούτοις, αφού η συνολική συστηματική έκθεση στη διπροπιονική βεκλομεθαζόνη και στον ενεργό μεταβολίτη της δεν μεταβάλλεται, δεν υπάρχει αυξημένος κίνδυνος συστηματικών επιδράσεων από τη χρήση του συνδυασμού διπροπιονικής βεκλομεθαζόνης και φορμοτερόλης με τον εν λόγω αεροθάλαμο.

Η παρατεταμένη θεραπεία ασθενών με υψηλές δόσεις εισπνεόμενων κορτικοστεροειδών μπορεί να προκαλέσει επινεφριδιακή καταστολή και οξεία επινεφριδιακή κρίση. Παιδιά ηλικίας κάτω των 16 ετών, που λαμβάνουν από του στόματος ή με εισπνοές, μεγαλύτερες από τις συνιστώμενες δόσεις διπροπιονικής βεκλομεθαζόνης, μπορεί να βρίσκονται σε ιδιαίτερο κίνδυνο. Στις καταστάσεις που θα μπορούσαν δυνητικά να προκαλέσουν οξεία επινεφριδιακή κρίση, συμπεριλαμβάνονται ο τραυματισμός, η χειρουργική επέμβαση, η λοίμωξη ή οποιαδήποτε ταχεία ελάττωση της δοσολογίας. Τα συμπτώματα που παρουσιάζονται είναι συνήθως ασαφή και ενδέχεται να περιλαμβάνουν ανορεξία, κοιλιακό άλγος, απώλεια σωματικού βάρους, κόπωση, κεφαλαλγία, ναυτία, έμετο, υπόταση, μειωμένα επίπεδα συνείδησης, υπογλυκαιμία και σπασμούς. Η επιπρόσθετη κάλυψη με συστηματικά κορτικοστεροειδή θα μπορούσε να εξεταστεί κατά τη διάρκεια περιόδων στρες ή προγραμματισμένης χειρουργικής επέμβασης.

Θα πρέπει να δίνεται προσοχή κατά την αλλαγή των ασθενών σε θεραπεία με Breair, ιδιαίτερα εάν υπάρχει οποιοσδήποτε λόγος υποψίας πλημμελούς επινεφριδιακής λειτουργίας από προηγούμενη συστηματική θεραπεία με στεροειδή.

Οι ασθενείς που αλλάζουν από θεραπεία με από του στόματος σε εισπνεόμενα κορτικοστεροειδή ενδέχεται να συνεχίσουν να διατρέχουν κίνδυνο πλημμελούς επινεφριδιακής εφεδρείας για ένα μεγάλο χρονικό διάστημα. Οι ασθενείς που έχρηζαν επείγουσας θεραπείας με κορτικοστεροειδή υψηλών δόσεων κατά το παρελθόν ή είχαν λάβει παρατεταμένη θεραπεία με υψηλές δόσεις εισπνεόμενων κορτικοστεροειδών ενδέχεται να βρίσκονται επίσης σε κίνδυνο. Αυτή η πιθανότητα υπολειπόμενης βλάβης θα πρέπει να λαμβάνεται πάντοτε υπ' όψη επί επειγουσών και προγραμματισμένων καταστάσεων που ενδέχεται να προκαλέσουν στρες, και θα πρέπει να εξετάζεται η χορήγηση της κατάλληλης θεραπείας κορτικοστεροειδών. Ανάλογα με το βαθμό της επινεφριδιακής βλάβης ενδέχεται να απαιτηθεί η συμβουλή ενός ειδικού πριν τη διενέργεια προγραμματισμένων διαδικασιών.

Πνευμονία σε ασθενείς με ΧΑΠ

Αύξηση στη συχνότητα εμφάνισης της 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 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 πνευμονίας μεταξύ προϊόντων εισπνεόμενων κορτικοστεροειδών της ίδιας κατηγορίας. 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.

Το Breair περιέχει 7 mg αλκοόλης (αιθανόλης) ανά ψεκασμό, που είναι ισοδύναμη με 0,20mg/kg ανά δόση 2 ψεκασμών. Η ποσότητα ανά 2 ψεκασμούς αυτού του φαρμάκου είναι ισοδύναμη με λιγότερο ανά 1ml κρασιού ή μπύρας. Η μικρή ποσότητα αλκοόλης σε αυτό το φάρμακο δεν θα έχει αξιοσημείωτες επιδράσεις.

Οι ασθενείς θα πρέπει να ενημερώνονται να ξεπλένουν το στόμα τους ή να κάνουν γαργάρες με νερό ή να βουρτσίζουν τα δόντια τους μετά την εισπνοή της συνταγογραφηθείσας δόσης για την ελαχιστοποίηση του κινδύνου στοματοφαρυγγικής καντιντίασης.

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), τα οποία έχουν αναφερθεί μετά τη χρήση συστηματικών και τοπικών κορτικοστεροειδών.

4.5 Αλληλεπιδράσεις με άλλα φαρμακευτικά προϊόντα και άλλες μορφές αλληλεπίδρασης

Φαρμακοκινητικές αλληλεπιδράσεις

Η διπροπιονική βεκλομεθαζόνη υπόκειται σε έναν εξαιρετικά ταχύ μεταβολισμό μέσω των ενζύμων εστεράσες.

Η βεκλομεθαζόνη εξαρτάται σε μικρότερο βαθμό από τον μεταβολισμό από το CYP3A συγκριτικά με ορισμένα άλλα κορτικοστεροειδή και, γενικά, οι αλληλεπιδράσεις δεν είναι πιθανές. Ωστόσο, η πιθανότητα συστηματικών επιδράσεων με την ταυτόχρονη χρήση ισχυρών αναστολέων του CYP3A (π.χ. ριτοναβίρη, κομπισιστάτη) δεν μπορεί να αποκλειστεί και, ως εκ τούτου, με τη χρήση τέτοιων παραγόντων συνιστάται προσοχή και κατάλληλη παρακολούθηση.

Φαρμακοδυναμικές αλληλεπιδράσεις

Οι β-αποκλειστές (συμπεριλαμβανομένων των οφθαλμικών σταγόνων) θα πρέπει να αποφεύγονται σε ασθματικούς ασθενείς. Εάν β-αναστολείς χορηγούνται για επιτακτικούς λόγους, η επίδραση της φορμοτερόλης θα μειωθεί ή θα απαλειφθεί.

Από την άλλη πλευρά, η ταυτόχρονη χρήση άλλων β-αδρενεργικών φαρμάκων μπορεί δυνητικά να έχει αθροιστικές επιδράσεις, συνεπώς απαιτείται προσοχή κατά τη ταυτόχρονη συνταγογράφηση θεοφυλλίνης ή άλλων β-αδρενεργικών φαρμάκων με τη φορμοτερόλη.

Η συγχρηγούμενη θεραπεία με κινιδίνη, δισοπυραμίδη, προκαϊναμίδη, φαινοθειαζίνες, αντισταμινικά, αναστολείς της μονοαμινοξειδάσης και τρικυκλικά αντικαταθλιπτικά, μπορούν να παρατείνουν το διάστημα QTc και να αυξήσουν τον κίνδυνο κοιλιακών αρρυθμιών.

Επί πλέον, η L-ντοπαμίνη, η L-θυροξίνη, η ωκυτοκίνη και το οινόπνευμα μπορούν να επηρεάσουν αρνητικά την καρδιακή ανεκτικότητα στα β₂-συμπαθητικομιμητικά.

Η συγχρηγούμενη θεραπεία με αναστολείς της μονοαμινοξειδάσης, συμπεριλαμβανομένων παραγόντων με παρόμοιες ιδιότητες, όπως η φουραζολιδόνη και η προκαρβαζίνη, ενδέχεται να επισπεύσουν την εμφάνιση υπερτασικών αντιδράσεων.

Υφίσταται ένας αυξημένος κίνδυνος αρρυθμιών σε ασθενείς που λαμβάνουν ταυτόχρονα αναισθησία με αλογονωμένους υδρογονάνθρακες.

Η συγχρηγούμενη θεραπεία με παράγωγα ξανθίνης, στεροειδή ή διουρητικά μπορεί να ενισχύσει μία πιθανή υποκαλιαμική επίδραση των β₂-αγωνιστών (βλέπε παράγραφο 4.4). Η υποκαλιαμία μπορεί να αυξήσει την προδιάθεση για την εμφάνιση αρρυθμιών σε ασθενείς που λαμβάνουν θεραπεία με γλυκοσίδες δακτυλίτιδας.

Το Breair περιέχει μία μικρή ποσότητα αιθανόλης. Υπάρχει ένα θεωρητικό ενδεχόμενο αλληλεπίδρασης σε ιδιαιτέρως ευαίσθητους ασθενείς που λαμβάνουν δισουλφιράμη ή μετρονιδαζόλη.

4.6 Γονιμότητα, κύηση και γαλουχία

Δεν υπάρχει εμπειρία με τη χρήση ή ενδείξεις ασφάλειας του προωθητικού νορφλουράνιο (HFA-134a) στην ανθρώπινη κύηση ή γαλουχία.

Ωστόσο, μελέτες της επίδρασης του νορφλουράνιο (HFA-134a) στην αναπαραγωγική λειτουργία και την εμβρυϊκή ανάπτυξη σε πειραματόζωα δεν έχουν αποκαλύψει καμία κλινικά σχετική ανεπιθύμητη ενέργεια.

Κύηση

Δεν υπάρχουν σχετικά κλινικά δεδομένα για τη χρήση του Breair σε εγκύους γυναίκες.

Μελέτες σε πειραματόζωα με τη χρήση του συνδυασμού διπροπιονικής βεκλομεθαζόνης και φορμοτερόλης κατέδειξαν ενδείξεις τοξικότητας στην αναπαραγωγή μετά από υψηλή

συστηματική έκθεση (βλέπε παράγραφο 5.3 Προκλινικά δεδομένα για την ασφάλεια). Εξαιτίας των τοκολυτικών δράσεων των β_2 -συμπαθητικομιμητικών παραγόντων θα πρέπει να δίνεται ιδιαίτερη προσοχή κατά το τελευταίο διάστημα πριν από τον τοκετό. Η χρήση φορμοτερόλης δεν πρέπει να συνιστάται κατά τη διάρκεια της κύησης και ιδιαίτερα κατά την ολοκλήρωση της κύησης ή κατά τη διάρκεια του τοκετού, εκτός και αν δεν υπάρχει άλλη (ασφαλέστερη) εδραιωμένη εναλλακτική.

Το Breair μπορεί να χρησιμοποιηθεί κατά τη διάρκεια της κύησης μόνον εάν τα αναμενόμενα οφέλη υπερτερούν των δυνητικών κινδύνων.

Θηλασμός

Δεν υπάρχουν σχετικά κλινικά δεδομένα για τη χρήση του Breair κατά τη διάρκεια της γαλουχίας στους ανθρώπους.

Αν και δεν υπάρχουν διαθέσιμα δεδομένα από πειράματα σε ζώα, είναι εύλογο να υποτεθεί ότι η διπροπιονική βεκλομεθαζόνη εκκρίνεται στο γάλα, όπως και τα άλλα κορτικοστεροειδή.

Αν και δεν είναι γνωστό κατά πόσον η φορμοτερόλη περνά στο ανθρώπινο μητρικό γάλα, έχει ανιχνευτεί στο γάλα θηλαζόντων ζώων.

Η χορήγηση του Breair σε γυναίκες που θηλάζουν θα πρέπει να εξετάζεται μόνο εάν τα αναμενόμενα οφέλη υπερτερούν των δυνητικών κινδύνων.

Πρέπει να ληφθεί απόφαση για τη διακοπή του θηλασμού ή τη διακοπή/αποχή από τη θεραπεία με Breair, λαμβάνοντας υπόψη το όφελος του θηλασμού για το παιδί και το όφελος της θεραπείας για τη γυναίκα.

Γονιμότητα

Δεν υπάρχουν δεδομένα για ανθρώπους. Σε μελέτες σε ζώα σε αρουραίους, η παρουσία διπροπιονικής βεκλομεθαζόνης σε υψηλές δόσεις στο συνδυασμό σχετίστηκε με μειωμένη γονιμότητα των θηλυκών και εμβρυοτοξικότητα (βλ. παράγραφο 5.3).

4.7 Επιδράσεις στην ικανότητα οδήγησης και χειρισμού μηχανημάτων

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

4.8 Ανεπιθύμητες ενέργειες

Καθώς το Breair περιέχει διπροπιονική βεκλομεθαζόνη και διυδρική φουμαρική φορμοτερόλη, μπορεί να αναμένεται ο τύπος και η βαρύτητα των ανεπιθύμητων ενεργειών που σχετίζονται με κάθε μία από αυτές τις ουσίες. Δεν υπάρχει καμία επίπτωση επιπρόσθετων ανεπιθύμητων ενεργειών κατά τη συγχορήγηση των δύο ουσιών. Οι ανεπιθύμητες ενέργειες που έχουν συσχετισθεί με τη διπροπιονική βεκλομεθαζόνη και τη φορμοτερόλη που χορηγούνται είτε ως

σταθερός συνδυασμός (Breair) είτε ως μεμονωμένες δραστικές ουσίες, αναφέρονται πιο κάτω, ταξινομημένες ανά κατηγορία οργανικού συστήματος.

Οι συχνότητες ορίζονται ως:

πολύ συχνές ($\geq 1/10$), συχνές ($\geq 1/100$ και $< 1/10$), όχι συχνές ($\geq 1/1.000$ και $< 1/100$), σπάνιες ($\geq 1/10.000$, $< 1/1.000$) και πολύ σπάνιες ($\leq 1/10.000$), μη γνωστές (δεν μπορούν να εκτιμηθούν από τα διαθέσιμα δεδομένα)

Οι συχνές και όχι συχνές ανεπιθύμητες ενέργειες προήλθαν από κλινικές δοκιμές σε ασθενείς με άσθμα και ΧΑΠ.

Κατηγορία Οργανικού Συστήματος	Ανεπιθύμητη Ενέργεια	Συχνότητα
Λοιμώξεις και Παρασιτώσεις	Φαρυγγίτιδα, καντιντίαση του στόματος, πνευμονία *	Συχνές
	Γρίπη, μυκητιασική λοίμωξη του στόματος, καντιντίαση του στοματοφάρυγγα, καντιντίαση του οισοφάγου, αιδοιοκολπική καντιντίαση, γαστρεντερίτιδα, παραρρινοκολπίτιδα, ρινίτιδα	Όχι συχνές
Διαταραχές του αιμοποιητικού και του λεμφικού συστήματος	Κοκκιοκυτταροπενία	Όχι συχνές
	Θρομβοπενία	Πολύ σπάνιες
Διαταραχές του ανοσοποιητικού συστήματος	Αλλεργική δερματίτιδα	Όχι συχνές
	Αντιδράσεις υπερευαισθησίας, συμπεριλαμβανομένων του ερυθήματος, του οιδήματος των χειλιών, του προσώπου, των οφθαλμών και του φάρυγγα	Πολύ σπάνιες
Διαταραχές του ενδοκρινικού συστήματος	Καταστολή των επινεφριδίων	Πολύ σπάνιες
Διαταραχές του μεταβολισμού και της θρέψης	Υποκαλιαιμία, υπεργλυκαιμία	Όχι συχνές
Ψυχιατρικές διαταραχές	Ανησυχία	Όχι συχνές
	Ψυχοκινητική υπερδραστηριότητα, διαταραχές ύπνου, άγχος, κατάθλιψη, επιθετικότητα, διαταραχές στη συμπεριφορά (κυρίως στα παιδιά)	Μη γνωστές

Διαταραχές του νευρικού συστήματος	Κεφαλαλγία	Συχνές
	Τρόμος, ζάλη	Όχι συχνές
Οφθαλμικές διαταραχές	Γλαύκωμα, καταρράκτης	Πολύ σπάνιες
	Όραση, θολή (βλέπε επίσης παράγραφο 4.4)	Μη γνωστές
Διαταραχές του ωτός και του λαβυρίνθου	Ωτοσαλιγγίτιδα	Όχι συχνές
Καρδιακές διαταραχές	Αίσθημα παλμών, διορθωμένο διάστημα QT παρατεταμένο στο ηλεκτροκαρδιογράφημα, ηλεκτροκαρδιογραφικές αλλοιώσεις, ταχυκαρδία, ταχυαρρυθμία, κολλική μαρμαρυγή*	Όχι συχνές
	Κοιλιακές έκτακτες συστολές, στηθάγχη	Σπάνιες
Αγγειακές διαταραχές	Υπαιμία, έξαψη	Όχι συχνές
Διαταραχές του αναπνευστικού συστήματος, του θώρακα και του μεσοθωράκιου	Δυσφωνία	Συχνές
	Βήχας, παραγωγικός βήχας, ερεθισμός του λαιμού, ασθματική κρίση	Όχι συχνές
	Παράδοξος βρογχόσπασμος	Σπάνιες
	Δύσπνοια, παροξύνσεις του άσθματος	Πολύ σπάνιες
Διαταραχές του γαστρεντερικού	Διάρροια, ξηροστομία, δυσπεψία, δυσφαγία, αίσθημα καύσου στα χείλη, ναυτία, δυσγευσία	Όχι συχνές
Διαταραχές του δέρματος και του υποδόριου ιστού	Κνησμός, εξάνθημα, υπεριδρωσία, κνίδωση	Όχι συχνές
	Αγγειοοίδημα	Σπάνιες
Διαταραχές του μυοσκελετικού συστήματος και του συνδετικού ιστού	Μυϊκοί σπασμοί, μυαλγία	Όχι συχνές
	Καθυστέρηση της ανάπτυξης σε παιδιά και εφήβους	Πολύ σπάνιες
Διαταραχές των νεφρών και των ουροφόρων οδών	Νεφρίτιδα	Σπάνιες
Γενικές διαταραχές και καταστάσεις της οδού χορήγησης	Οίδημα περιφερικό	Πολύ σπάνιες
Παρακλινικές εξετάσεις	Επίπεδα C-αντιδρώσας πρωτεΐνης αυξημένα, αριθμός αιμοπεταλίων αυξημένος, επίπεδα ελεύθερων λιπαρών οξέων αυξημένα, ινσουλίνη	Όχι συχνές

	αίματος αυξημένη, κετονικά σώματα αίματος αυξημένα, κορτιζόλη αίματος μειωμένη*	
	Αρτηριακή πίεση αυξημένη, αρτηριακή πίεση μειωμένη	Σπάνιες
	Οστική πυκνότητα μειωμένη	Πολύ σπάνιες

*ένα σχετιζόμενο μη σοβαρό περιστατικό πνευμονίας αναφέρθηκε από ασθενή που λάμβανε αγωγή συνδυασμού διπροπιονικής βεκλομεθαζόνης και διωδρικής φουμαρικής φορμοτερόλης 100/6 σε μια βασική κλινική μελέτη σε ασθενείς με ΧΑΠ. Άλλες ανεπιθύμητες αντιδράσεις που παρατηρήθηκαν με το συνδυασμό διπροπιονικής βεκλομεθαζόνης και διωδρικής φουμαρικής φορμοτερόλης 100/6 σε κλινικές μελέτες ήταν: ελάττωση της κορτιζόλης του πλάσματος και κολπική μαρμαρυγή.

Όπως και με άλλες εισπνεόμενες θεραπείες, μπορεί να εμφανιστεί παράδοξος βρογχόσπασμος (βλέπε παράγραφο 4.4 Ειδικές Προειδοποιήσεις και Προφυλάξεις κατά τη Χρήση).

Μεταξύ των ανεπιθύμητων ενεργειών που παρατηρήθηκαν, εκείνες που συνήθως σχετίζονται με τη φορμοτερόλη είναι:

υποκαλιαιμία, κεφαλαλγία, τρόμος, αίσθημα παλμών, βήχας, μυϊκοί σπασμοί και επιμήκυνση του διαστήματος QTc.

Οι ανεπιθύμητες ενέργειες που συνήθως σχετίζονται με τη διπροπιονική βεκλομεθαζόνη είναι: μυκητιασικές λοιμώξεις της στοματικής κοιλότητας, καντιντίαση του στόματος, δυσφωνία και ερεθισμός του λαιμού.

Η δυσφωνία και η καντιντίαση μπορεί να ανακουφιστούν με γαργάρες ή ξέπλυμα του στόματος με νερό ή με βούρτσισμα των δοντιών μετά τη χρήση του προϊόντος. Η συμπτωματική καντιντίαση μπορεί να αντιμετωπιστεί με τοπική αντιμυκητιασική θεραπεία ενώ συνεχίζεται η θεραπεία με το Breair.

Οι συστηματικές επιδράσεις των εισπνεόμενων κορτικοστεροειδών (π.χ. διπροπιονική βεκλομεθαζόνη) μπορεί να εμφανιστούν ιδιαίτερα όταν αυτά χορηγούνται σε υψηλές δόσεις που έχουν συνταγογραφηθεί για παρατεταμένες χρονικές περιόδους. Αυτές οι επιδράσεις μπορεί να περιλαμβάνουν επινεφριδιακή καταστολή, μείωση της οστικής πυκνότητας, καθυστέρηση της ανάπτυξης σε παιδιά και εφήβους, καταρράκτη και γλαύκωμα (βλέπε επίσης παράγραφο 4.4).

Μπορεί επίσης να εμφανιστούν αντιδράσεις υπερευαισθησίας συμπεριλαμβανομένων του εξανθήματος, της κνίδωσης, του κνησμού, του ερυθήματος και του οιδήματος των οφθαλμών, του προσώπου, των χειλιών και του φάρυγγα.

Παιδιατρικός πληθυσμός

Σε μία μελέτη 12 εβδομάδων σε έφηβους ασθενείς με άσθμα, το προφίλ ασφάλειας συνδυασμού διπροπιονικής βεκλομεθαζόνης και διωδρικής φουμαρικής φορμοτερόλης δεν ήταν διαφορετικό από αυτό της μονοθεραπείας με διπροπιονική βεκλομεθαζόνη.

Μία πειραματική παιδιατρική φαρμακοτεχνική μορφή συνδυασμού διπροπιονικής βεκλομεθαζόνης και φουμαρικής φορμοτερόλης 50/6 μικρογραμμάρια ανά ψεκασμό που χορηγήθηκε σε ασθματικά παιδιά ηλικίας από 5 - 11 ετών για περίοδο θεραπείας άνω των 12 εβδομάδων, έδειξε παρόμοιο προφίλ ασφάλειας με τις εγκεκριμένες μεμονωμένες δραστικές ουσίες φορμοτερόλης και διπροπιονικής βεκλομεθαζόνης που κυκλοφορούν στην αγορά.

Ωστόσο, η ίδια παιδιατρική φαρμακοτεχνική μορφή συνδυασμού διπροπιονικής βεκλομεθαζόνης και φορμοτερόλης 50/6 μικρογραμμάρια που χορηγήθηκε σε ασθματικά παιδιά ηλικίας από 5 - 11 ετών για περίοδο άνω των 2 εβδομάδων δεν έδειξε μη κατωτερότητα σε σχέση με τον ελεύθερο συνδυασμό μεμονωμένων δραστικών ουσιών φορμοτερόλης και διπροπιονικής βεκλομεθαζόνης που κυκλοφορούν στην αγορά όσον αφορά στον χαμηλότερο ρυθμό ανάπτυξης των ποδιών.

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 μέσω του εθνικού συστήματος αναφοράς:

Εθνικός Οργανισμός Φαρμάκων

Μεσογείων 284

15562 Χολαργός, Αθήνα

Τηλ: 213 2040337

Ιστότοπος: <http://www.eof.gr>

<http://www.kittrinkarta.gr>

4.9 Υπερδοσολογία

Εισπνεόμενες δόσεις έως και δώδεκα αθροιστικών ψεκασμών συνδυασμού διπροπιονικής βεκλομεθαζόνης και διυδρικής φουμαρικής φορμοτερόλης 100/6 μικρογραμμάρια (συνολική ποσότητα διπροπιονικής βεκλομεθαζόνης 1200 μικρογραμμάρια, φορμοτερόλης 72 μικρογραμμάρια) έχουν μελετηθεί σε ασθματικούς ασθενείς. Οι αθροιστικές θεραπείες δεν προκάλεσαν παθολογικές επιδράσεις στα ζωτικά σημεία και δεν παρατηρήθηκαν ούτε σοβαρές ούτε σημαντικές ανεπιθύμητες ενέργειες.

Υπερβολικές δόσεις φορμοτερόλης ενδέχεται να οδηγήσουν σε επιδράσεις που είναι συνήθεις για τους β₂-αδρενεργικούς αγωνιστές: ναυτία, έμετος, κεφαλαλγία, τρόμος, υπνηλία, αίσθημα παλμών, ταχυκαρδία, κοιλιακές αρρυθμίες, επιμήκυνση του διαστήματος QTc, μεταβολική οξέωση, υποκαλιαιμία, υπεργλυκαιμία.

Σε περίπτωση υπερδοσολογίας με φορμοτερόλη, ενδείκνυται η χορήγηση υποστηρικτικής και συμπτωματικής θεραπείας. Τα σοβαρά περιστατικά θα πρέπει να νοσηλεύονται. Μπορεί να εξεταστεί η χρήση καρδιοεκλεκτικών β-αδρενεργικών αποκλειστών, αλλά μόνο με εξαιρετική προσοχή, καθώς η χρήση β-αδρενεργικών αποκλειστών μπορεί να προκαλέσει βρογχόσπασμο. Θα πρέπει να παρακολουθούνται τα επίπεδα καλίου στον ορό.

Η οξεία εισπνοή δόσεων διπροπιονικής βεκλομεθαζόνης μεγαλύτερων από τις συνιστώμενες μπορεί να οδηγήσει σε παροδική καταστολή της επινεφριδιακής λειτουργίας. Η περίπτωση αυτή δεν απαιτεί επείγουσα δράση καθώς η επινεφριδιακή λειτουργία επανέρχεται εντός ολίγων ημερών, όπως επιβεβαιώνεται από τις μετρήσεις κορτιζόλης στο πλάσμα. Σε αυτούς τους ασθενείς, η θεραπεία θα πρέπει να συνεχίζεται με μία δόση επαρκή για τον έλεγχο του άσθματος.

Χρόνια υπερδοσολογία εισπνεόμενης διπροπιονικής βεκλομεθαζόνης: κίνδυνος επινεφριδιακής καταστολής (βλέπε παράγραφο 4.4). Μπορεί να είναι απαραίτητη η παρακολούθηση της επινεφριδιακής εφεδρείας. Η θεραπεία θα πρέπει να συνεχίζεται με μία δόση επαρκή για τον έλεγχο του άσθματος.

5. ΦΑΡΜΑΚΟΛΟΓΙΚΕΣ ΙΔΙΟΤΗΤΕΣ

5.1 Φαρμακοδυναμικές ιδιότητες

Φαρμακοθεραπευτική κατηγορία: Φάρμακα για τις αποφρακτικές παθήσεις των αεροφόρων οδών - Αδρενεργικά, Εισπνεόμενα.

Κωδικός ATC: R03 AK08

Μηχανισμός δράσης και φαρμακοδυναμικές επιδράσεις

Το Breair περιέχει διπροπιονική βεκλομεθαζόνη και φορμοτερόλη. Αυτές οι δύο δραστικές ουσίες έχουν διαφορετικούς τρόπους δράσης. Όπως και με άλλους συνδυασμούς εισπνεόμενων κορτικοστεροειδών και β₂-αγωνιστών, παρατηρούνται αθροιστικές επιδράσεις σε σχέση με τη μείωση των παροξύνσεων του άσθματος.

Διπροπιονική βεκλομεθαζόνη

Η διπροπιονική βεκλομεθαζόνη που χορηγείται μέσω εισπνοών στις συνιστώμενες δόσεις επιδεικνύει γλυκοκορτικοειδική αντιφλεγμονώδη δράση στους πνεύμονες, έχοντας ως αποτέλεσμα τη μείωση των συμπτωμάτων και των παροξύνσεων του άσθματος με λιγότερες ανεπιθύμητες ενέργειες από τη συστηματική χορήγηση κορτικοστεροειδών.

Φορμοτερόλη

Η φορμοτερόλη είναι ένας εκλεκτικός β₂-αδρενεργικός αγωνιστής που προκαλεί χαλάρωση των λείων μυϊκών ινών των βρόγχων σε ασθενείς με αναστρέψιμη απόφραξη των αεραγωγών. Η βρογχοδιασταλτική επίδραση εμφανίζεται ταχέως, εντός 1-3 λεπτών μετά την εισπνοή και έχει διάρκεια 12 ωρών μετά από τη χορήγηση μίας δόσης.

ΑΣΘΜΑ

Κλινική αποτελεσματικότητα του συνδυασμού διπροπιονικής βεκλομεθαζόνης και φορμοτερόλης ως αγωγή συντήρησης

Σε κλινικές μελέτες σε ενήλικες, η προσθήκη φορμοτερόλης στη διπροπιονική βεκλομεθαζόνη βελτίωσε τα συμπτώματα του άσθματος και την πνευμονική λειτουργία, και μείωσε τις παροξύνσεις.

Σε μία μελέτη 24 εβδομάδων, η επίδραση του φαρμακευτικού προϊόντος συνδυασμού βεκλομεθαζόνης και φορμοτερόλης 100/6 HFA στην πνευμονική λειτουργία ήταν τουλάχιστον ισοδύναμη με εκείνη του ελεύθερου συνδυασμού διπροπιονικής βεκλομεθαζόνης και φορμοτερόλης, και υπερέβαινε εκείνη της διπροπιονικής βεκλομεθαζόνης χορηγούμενης ως μονοθεραπείας.

Κλινική αποτελεσματικότητα συνδυασμού διπροπιονικής βεκλομεθαζόνης και φορμοτερόλης ως αγωγή συντήρησης και ανακούφισης

Σε μια μελέτη παράλληλων ομάδων 48-εβδομάδων, που περιλάμβανε 1.701 ασθενείς με άσθμα, συγκρίθηκε η αποτελεσματικότητα του συνδυασμού διπροπιονικής βεκλομεθαζόνης και φορμοτερόλης χορηγούμενου ως αγωγή συντήρησης (1 εισπνοή δις ημερησίως) και ανακούφισης (έως 8 συνολικά εισπνοές ανά ημέρα), με συνδυασμό διπροπιονικής βεκλομεθαζόνης και φορμοτερόλης χορηγούμενο ως αγωγή συντήρησης (1 εισπνοή δις ημερησίως) συν σαλβουταμόλη κατ' επίκληση, σε ενήλικες ασθενείς με μη-ελεγχόμενο μέτριο έως σοβαρό άσθμα. Τα αποτελέσματα έδειξαν ότι ο συνδυασμός διπροπιονικής βεκλομεθαζόνης και φορμοτερόλης που χρησιμοποιείται ως αγωγή συντήρησης και ανακούφισης παρέτεινε σημαντικά το χρόνο μέχρι την πρώτη σοβαρή παρόξυνση (*) σε σύγκριση με το σταθερό συνδυασμό διπροπιονικής βεκλομεθαζόνης και φορμοτερόλης που χρησιμοποιείται ως αγωγή συντήρησης συν σαλβουταμόλη κατ' επίκληση ($p < 0,001$ τόσο για ITT (με πρόθεση για θεραπεία) πληθυσμό όσο και PP (ανά πρωτόκολλο) πληθυσμό). Το ποσοστό των σοβαρών ασθματικών παροξύνσεων ανά ασθενείς / έτος, ήταν σημαντικά μειωμένο στην ομάδα με αγωγή συντήρησης και ανακούφισης έναντι της ομάδας με αγωγή σαλβουταμόλης: 0,1476 έναντι 0,2239 αντίστοιχα (στατιστικά σημαντική μείωση: $p < 0,001$). Στους ασθενείς με συνδυασμό διπροπιονικής βεκλομεθαζόνης και φορμοτερόλης στην ομάδα αγωγής συντήρησης και ανακούφισης παρατηρήθηκε μια κλινικά σημαντική βελτίωση στον έλεγχο του άσθματος. Ο μέσος αριθμός των εισπνοών / ημέρα της ανακουφιστικής θεραπείας και η αναλογία ασθενών με χρήση ανακουφιστικής θεραπείας μειώθηκε ομοίως και στις δύο ομάδες.

Σημείωση(*): ως σοβαρή παρόξυνση ορίστηκε η επιδείνωση του άσθματος με αποτέλεσμα την θεραπεία κατόπιν εισαγωγής σε νοσοκομείο ή σε τμήμα επειγόντων περιστατικών, ή με αποτέλεσμα την αγωγή με συστηματικά στεροειδή για περισσότερες από 3 ημέρες.

Σε μια άλλη κλινική μελέτη, μία εφάπαξ δόση σταθερού συνδυασμού διπροπιονικής βεκλομεθαζόνης και φορμοτερόλης 100/6 μικρογραμμάρια παρείχε ταχεία βρογχοδιασταλτική δράση και ταχεία ανακούφιση από τα συμπτώματα δύσπνοιας παρόμοια με εκείνη της

σαλβουταμόλης 200 μικρογραμμάρια/δόση σε ασθματικούς ασθενείς, κατόπιν χρήσης μεταχολίνης για την πρόκληση βρογχοσυστολής.

Παιδιατρικός πληθυσμός

Σε μία μελέτη 12 εβδομάδων σε έφηβους ασθενείς με άσθμα, ο συνδυασμός διπροπιονικής βεκλομεθαζόνης και φορμοτερόλης 100/6 μικρογραμμάρια δεν ήταν ανώτερος της μονοθεραπείας με διπροπιονική βεκλομεθαζόνη ούτε στις παραμέτρους της πνευμονικής λειτουργίας (πρωτεύουσα μεταβλητή: μεταβολή από την αρχική τιμή της προ-δόσης πρωινής PEF [Peak Expiratory Flow = μέγιστη εκπνευστική ροή]) και στις δευτερεύουσες μεταβλητές αποτελεσματικότητας, ούτε στα αποτελέσματα κλινικής έκβασης.

Η βρογχοδιασταλτική επίδραση μιας εφάπαξ δόσης πειραματικής παιδιατρικής φαρμακοτεχνικής μορφής διπροπιονικής βεκλομεθαζόνης και φουμαρικής φορμοτερόλης 50/6 μικρογραμμάρια ανά ψεκασμό, που χορηγήθηκε με Aerochamber Plus σε ασθματικά παιδιά ηλικίας από 5 έως 11 ετών, αξιολογήθηκε σε σύγκριση με ελεύθερο συνδυασμό διπροπιονικής βεκλομεθαζόνης και φουμαρικής φορμοτερόλης που κυκλοφορούν στην αγορά. Η μη κατωτερότητα του συνδυασμού διπροπιονικής βεκλομεθαζόνης και φορμοτερόλης 50/6 έναντι του ελεύθερου συνδυασμού αποδείχθηκε ως προς το μέσο FEV₁ (Forced Expiratory Volume = ταχέως εκπνεόμενος όγκος αέρα) που αξιολογήθηκε για τις 12 ώρες μετά την πρωινή χορήγηση, καθώς το χαμηλότερο όριο εμπιστοσύνης του 95% CI της προσαρμοσμένης μέσης διαφοράς ήταν -0,047L, μεγαλύτερο από το προκαθορισμένο όριο μη κατωτερότητας του -0,1L.

Η παιδιατρική φαρμακοτεχνική μορφή διπροπιονικής βεκλομεθαζόνης και φορμοτερόλης 50/6 μικρογραμμάρια ανά ψεκασμό που χορηγήθηκε με το Aerochamber Plus σε ασθματικά παιδιά ηλικίας από 5 έως 11 ετών για περίοδο θεραπείας άνω των 12 εβδομάδων, δεν παρουσίασε υπεροχή έναντι της μονοθεραπείας με διπροπιονική βεκλομεθαζόνη και απέτυχε να δείξει μη κατωτερότητα έναντι του ελεύθερου συνδυασμού διπροπιονικής βεκλομεθαζόνης και φουμαρικής φορμοτερόλης ως προς την παράμετρο της πνευμονικής λειτουργίας (πρωτεύουσα μεταβλητή: αλλαγή στον προ της δόσης πρωινό FEV₁).

ΧΑΠ

Σε δύο μελέτες 48 εβδομάδων αξιολογήθηκε η επίδραση στην πνευμονική λειτουργία και στο ρυθμό των παροξύνσεων (καθορισμένος ως οι περίοδοι με χορήγηση από του στόματος στεροειδών και/ή οι περίοδοι με χορήγηση αντιβιοτικών και/ή νοσηλεία στο νοσοκομείο) σε ασθενείς με βαριά ΧΑΠ (30% <FEV₁% <50%).

Μία βασική μελέτη κατέδειξε σημαντική βελτίωση της πνευμονικής λειτουργίας (πρωτεύον τελικό σημείο η μεταβολή του προ-δόσης FEV₁) σε σύγκριση με τη φορμοτερόλη μετά από 12 εβδομάδες θεραπείας (προσαρμοσμένη μέση διαφορά μεταξύ του σταθερού συνδυασμού και της φορμοτερόλης: 69 ml) όπως και σε κάθε κλινική επίσκεψη κατά τη διάρκεια όλης της περιόδου θεραπείας (48 εβδομάδες). Η μελέτη κατέδειξε ότι ο μέσος αριθμός παροξύνσεων ανά ασθενή/ετησίως (ρυθμός παροξύνσεων, συν-πρωτεύον τελικό σημείο) ήταν στατιστικά σημαντικά

μειωμένος με το σταθερό συνδυασμό σε σύγκριση με τη θεραπεία με φορμοτερόλη (προσαρμοσμένος μέσος ρυθμός 0,80 έναντι του 1,12 στην ομάδα της φορμοτερόλης, προσαρμοσμένος λόγος 0,72, $p < 0,001$) σε περίοδο θεραπείας 48 εβδομάδων σε σύνολο 1.199 ασθενών με βαριά ΧΑΠ. Επιπλέον ο σταθερός συνδυασμός διπροπιονικής βεκλομεθαζόνης και φορμοτερόλης επιμήκυνε στατιστικά σημαντικά το χρόνο μέχρι την πρώτη παρόξυνση σε σύγκριση με τη φορμοτερόλη. Η ανωτερότητα του συνδυασμού διπροπιονικής βεκλομεθαζόνης και φορμοτερόλης έναντι της φορμοτερόλης επιβεβαιώθηκε επίσης όσον αφορά στον ρυθμό των παροξύνσεων στις υποομάδες των ασθενών που ελάμβαναν (περίπου 50 % σε κάθε θεραπευτικό σκέλος) ή όχι βρωμιούχο τιοτρόπιο ως συγχρηγούμενη θεραπεία.

Η άλλη βασική μελέτη, η οποία είχε τρία σκέλη και ήταν τυχαιοποιημένη μελέτη παραλλήλων ομάδων 718 ασθενών, επιβεβαίωσε την ανωτερότητα του σταθερού συνδυασμού διπροπιονικής βεκλομεθαζόνης και φορμοτερόλης έναντι της θεραπείας με φορμοτερόλη, όσον αφορά στην μεταβολή του προ δόσης FEV₁ στο τέλος της θεραπείας (48 εβδομάδων), και κατέδειξε μη κατώτεροτητα του σταθερού συνδυασμού διπροπιονικής βεκλομεθαζόνης και φορμοτερόλης σε σύγκριση με το συνδυασμό σταθερής δόσης βουδεσονίδης/φορμοτερόλης στην ίδια παράμετρο.

5.2 Φαρμακοκινητικές ιδιότητες

Η συστηματική έκθεση στις δραστικές ουσίες διπροπιονική βεκλομεθαζόνη και φορμοτερόλη στον σταθερό συνδυασμό έχει συγκριθεί με εκείνη στα μεμονωμένα συστατικά.

Σε μία μελέτη φαρμακοκινητικής που διεξήχθη σε υγιή άτομα που έλαβαν θεραπεία με μία εφάπαξ δόση του σταθερού συνδυασμού διπροπιονικής βεκλομεθαζόνης και φορμοτερόλης (4 ψεκασμοί των 100/6 μικρογραμμάτων) ή μία εφάπαξ δόση διπροπιονικής βεκλομεθαζόνης CFC (4 ψεκασμοί των 250 μικρογραμμάτων) και φορμοτερόλης HFA (4 ψεκασμοί των 6 μικρογραμμάτων), η AUC (Area Under the Curve) του κύριου δραστικού μεταβολίτη της διπροπιονικής βεκλομεθαζόνης (17-μονοπροπιονική βεκλομεθαζόνη) και η μέγιστη συγκέντρωσή του στο πλάσμα ήταν αντίστοιχα, 35% και 19% χαμηλότερες με τον σταθερό συνδυασμό σε σύγκριση με το σκεύασμα μη μικρομερών σωματιδίων διπροπιονικής βεκλομεθαζόνης CFC. Αντίθετα, ο ρυθμός απορρόφησης ήταν πιο γρήγορος (0,5 έναντι 2 ωρών) με τον σταθερό συνδυασμό σε σύγκριση με τη μονοθεραπεία με το σκεύασμα μη μικρομερών σωματιδίων διπροπιονικής βεκλομεθαζόνης CFC.

Για τη φορμοτερόλη, η μέγιστη συγκέντρωση στο πλάσμα ήταν παρόμοια μετά τη χορήγηση του σταθερού ή του αυτοσχέδιου συνδυασμού και η συστηματική έκθεση ήταν ελαφρώς μεγαλύτερη μετά τη χορήγηση του σταθερού συνδυασμού διπροπιονικής βεκλομεθαζόνης και φορμοτερόλης σε σχέση με τον αυτοσχέδιο συνδυασμό.

Δεν υπήρξαν ενδείξεις φαρμακοκινητικών ή φαρμακοδυναμικών (συστηματικών) αλληλεπιδράσεων μεταξύ της διπροπιονικής βεκλομεθαζόνης και της φορμοτερόλης.

Σε μελέτη που διεξήχθη σε υγιείς εθελοντές, η χρήση του αεροθαλάμου AeroChamber Plus[®] σε σύγκριση με τη χρήση της συσκευής εισπνοής με τον τυπικό ενεργοποιητή αύξησε την απόδοση

στους πνεύμονες, του ενεργού μεταβολίτη της διπροπιονικής βεκλομεθαζόνης, 17-μονοπροπιονική βεκλομεθαζόνη, και της φορμοτερόλης, κατά 41% και 45% αντίστοιχα. Η συνολική συστηματική έκθεση παρέμεινε αμετάβλητη για τη φορμοτερόλη, ελαττώθηκε κατά 10% για τη 17-μονοπροπιονική βεκλομεθαζόνη και αυξήθηκε για την αμετάβλητη διπροπιονική βεκλομεθαζόνη.

Μια μελέτη απόθεσης στον πνεύμονα, η οποία διεξήχθη σε σταθερούς ασθενείς με ΧΑΠ, υγιείς εθελοντές και ασθματικούς ασθενείς κατέδειξε ότι κατά μέσον όρο το 33% της ονομαστικής δόσης εναποτίθεται στον πνεύμονα των ασθενών με ΧΑΠ σε σύγκριση με 34% σε υγιείς και 31% σε ασθματικούς ασθενείς. Η έκθεση στο πλάσμα της 17-μονοπροπιονικής βεκλομεθαζόνης, και της φορμοτερόλης ήταν συγκρίσιμες στις τρεις υπο-ομάδες, κατά τις 24 ώρες που ακολουθούν την εισπνοή. Η συνολική έκθεση στη διπροπιονική βεκλομεθαζόνη ήταν υψηλότερη στους ασθενείς με ΧΑΠ σε σύγκριση με την έκθεση στους ασθματικούς ασθενείς και στους υγιείς εθελοντές.

Παιδιατρικός πληθυσμός

Ο συνδυασμός διπροπιονικής βεκλομεθαζόνης και φορμοτερόλης δεν ήταν βιοϊσοδύναμος με έναν ελεύθερο συνδυασμό μικρομερών σωματιδίων διπροπιονικής βεκλομεθαζόνης και φορμοτερόλης όταν χορηγήθηκε σε ασθματικούς έφηβους ηλικίας από 12 μέχρι 17 ετών σε μία μελέτη φαρμακοκινητικής εφάπαξ δόσης (4 ψεκασμοί των 100/6 μικρογραμμαρίων). Το αποτέλεσμα αυτό ήταν ανεξάρτητο από τη χρήση ή μη αεροθαλάμου (Aerochamber Plus®).

Χωρίς τη χρήση αεροθαλάμου, τα διαθέσιμα δεδομένα δείχνουν χαμηλότερη μέγιστη συγκέντρωση στο πλάσμα του εισπνεόμενου κορτικοστεροειδούς του σταθερού συνδυασμού διπροπιονικής βεκλομεθαζόνης και φορμοτερόλης σε σύγκριση με τον ελεύθερο συνδυασμό (σημείο εκτίμησης του λόγου των προσαρμοσμένων γεωμετρικών μέσων για τη C_{max} της 17-μονοπροπιονικής βεκλομεθαζόνης [B17MP] 84,38 %, 90%CI 70,22, 101,38).

Όταν ο σταθερός συνδυασμός διπροπιονικής βεκλομεθαζόνης και φορμοτερόλης χρησιμοποιήθηκε με αεροθάλαμο η μέγιστη συγκέντρωση στο πλάσμα της φορμοτερόλης αυξήθηκε περίπου 68% σε σύγκριση με τον ελεύθερο συνδυασμό (σημείο εκτίμησης του λόγου των προσαρμοσμένων γεωμετρικών μέσων για τη C_{max} 168,41, 90%CI 138,2, 205,2). Η κλινική σημασία αυτών των διαφορών σε περίπτωση χρόνιας χρήσης είναι άγνωστη.

Η συνολική συστηματική έκθεση στη φορμοτερόλη (AUC_{0-t}) ήταν ισοδύναμη με αυτή του ελεύθερου συνδυασμού ανεξαρτήτως της χρήσης ή μη αεροθαλάμου. Για τη 17-μονοπροπιονική βεκλομεθαζόνη, η ισοδυναμία κατεδείχθη μόνο όταν δεν έγινε χρήση αεροθαλάμου, ενώ το 90% CI της AUC_{0-t} ήταν ελάχιστα εκτός του διαστήματος ισοδυναμίας όταν έγινε χρήση αεροθαλάμου (σημείο εκτίμησης του λόγου των προσαρμοσμένων γεωμετρικών μέσων 89,63%, CI 79,93, 100,50).

Ο σταθερός συνδυασμός διπροπιονικής βεκλομεθαζόνης και φορμοτερόλης χωρίς τη χρήση αεροθαλάμου σε εφήβους παρήγαγε χαμηλότερη συνολική συστηματική έκθεση της 17-μονοπροπιονικής βεκλομεθαζόνης ή ισοδύναμη συνολική συστηματική έκθεση φορμοτερόλης

(AUC_{0-t}) σε σύγκριση με αυτή που παρατηρήθηκε σε ενήλικες. Επιπλέον ο μέσος όρος της μέγιστης συγκέντρωσης στο πλάσμα (C_{max}) και για τις δύο ουσίες ήταν χαμηλότερος στους εφήβους από ότι στους ενήλικες.

Σε μια φαρμακοκινητική μελέτη εφάπαξ δόσης, η πειραματική παιδιατρική φαρμακοτεχνική μορφή συνδυασμού διπροπιονικής βεκλομεθαζόνης και φορμοτερόλης 50/6 μικρογραμμάρια ανά ψεκασμό που χορηγήθηκε με Aerochamber Plus® δεν ήταν βιοϊσοδύναμη με έναν ελεύθερο συνδυασμό διπροπιονικής βεκλομεθαζόνης και φορμοτερόλης που χορηγήθηκε σε ασθματικά παιδιά ηλικίας από 5 έως 11 ετών. Τα αποτελέσματα της μελέτης δείχνουν χαμηλότερη συγκέντρωση της AUC_{0-t} και της μέγιστη συγκέντρωσης στο πλάσμα του συστατικού εισπνεόμενου κορτικοστεροειδούς του σταθερού συνδυασμού διπροπιονικής βεκλομεθαζόνης και φορμοτερόλης 50/6, σε σύγκριση με τον ελεύθερο συνδυασμό (σημείο εκτίμησης των αναλογιών των προσαρμοσμένων γεωμετρικών μέσων για τη 17-μονοπροπιονική βεκλομεθαζόνη AUC_{0-t}: 81%, 90 % CI 69,7, 94,8, C_{max}: 82%, 90% CI 70,1, 94,7). Η συνολική συστηματική έκθεση στη φορμοτερόλη (AUC_{0-t}) ήταν ισοδύναμη με εκείνη του ελεύθερου συνδυασμού, ενώ η C_{max} ήταν ελαφρώς χαμηλότερη για το συνδυασμό διπροπιονικής βεκλομεθαζόνης και φορμοτερόλης 50/6, σε σύγκριση με τον ελεύθερο συνδυασμό (σημείο εκτίμησης των αναλογιών των προσαρμοσμένων γεωμετρικών μέσων 92%, 90% CI 78, 108).

Διπροπιονική βεκλομεθαζόνη

Η διπροπιονική βεκλομεθαζόνη είναι ένα προ-φάρμακο με ασθενή συγγένεια σύνδεσης με τους υποδοχείς των γλυκοκορτικοειδών, το οποίο υδρολύεται μέσω των ενζύμων εστεράσες σε ένα δραστικό μεταβολίτη, τη 17-μονοπροπιονική βεκλομεθαζόνη, η οποία έχει μία περισσότερο ισχυρή τοπική αντιφλεγμονώδη δραστηριότητα σε σύγκριση με το προ-φάρμακο της διπροπιονικής βεκλομεθαζόνης.

Απορρόφηση, κατανομή και βιομετασχηματισμός

Η εισπνεόμενη διπροπιονική βεκλομεθαζόνη απορροφάται ταχέως από τους πνεύμονες. Πριν την απορρόφηση υφίσταται εκτεταμένη μετατροπή στον ενεργό μεταβολίτη της μονοπροπιονικής-17-βεκλομεθαζόνης από τα ένζυμα εστεράσες που ανευρίσκονται στους περισσότερους ιστούς. Η συστηματική διαθεσιμότητα του δραστικού μεταβολίτη προέρχεται από τους πνεύμονες (36%) και από τη γαστρεντερική απορρόφηση της δόσης που καταπίνεται. Η βιοδιαθεσιμότητα της δόσης της διπροπιονικής βεκλομεθαζόνης που καταπίνεται είναι αμελητέα, ωστόσο η προ-συστηματική μετατροπή σε 17-μονοπροπιονική βεκλομεθαζόνη έχει ως αποτέλεσμα 41% της δόσης να απορροφάται ως ο δραστικός μεταβολίτης.

Σημειώνεται μία κατά προσέγγιση γραμμική αύξηση της συστηματικής έκθεσης με την αύξηση της εισπνεόμενης δόσης.

Η απόλυτη βιοδιαθεσιμότητα μετά την εισπνοή είναι περίπου 2% και 62% της ονομαστικής δόσης για την αμετάβλητη διπροπιονική βεκλομεθαζόνη και τη 17-μονοπροπιονική βεκλομεθαζόνη, αντίστοιχα.

Μετά την ενδοφλέβια δοσολογία, η κατανομή της διπροπιονικής βεκλομεθαζόνης και του δραστικού της μεταβολίτη χαρακτηρίζονται από υψηλή κάθαρση στο πλάσμα (150 και 120 L/h αντίστοιχα), με έναν μικρό όγκο κατανομής σε σταθεροποιημένη κατάσταση για τη διπροπιονική βεκλομεθαζόνη (20 L) και μεγαλύτερη κατανομή στους ιστούς για το δραστικό της μεταβολίτη (424 L).

Η σύνδεση με τις πρωτεΐνες του πλάσματος είναι μετρίως υψηλή.

Αποβολή

Η απέκκριση στα κόπρανα αποτελεί την κύρια οδό απέκκρισης της διπροπιονικής βεκλομεθαζόνης, κυρίως με τη μορφή πολικών μεταβολιτών. Η νεφρική απέκκριση της διπροπιονικής βεκλομεθαζόνης και των μεταβολιτών της είναι αμελητέα. Οι χρόνοι ημίσειας ζωής της τελικής απέκκρισης είναι 0,5 ώρες και 2,7 ώρες για τη διπροπιονική βεκλομεθαζόνη και τη 17-μονοπροπιονική βεκλομεθαζόνη αντίστοιχα.

Ειδικοί πληθυσμοί

Η φαρμακοκινητική της διπροπιονικής βεκλομεθαζόνης σε ασθενείς με νεφρική ή ηπατική δυσλειτουργία δεν έχει μελετηθεί. Εν τούτοις, καθώς η διπροπιονική βεκλομεθαζόνη υπόκειται σε πολύ γρήγορο μεταβολισμό μέσω των ενζύμων εστεράσες που ανευρίσκονται στο εντερικό υγρό, τον ορό, τους πνεύμονες και το ήπαρ, που οδηγεί στη δημιουργία των περισσότερων πολικών προϊόντων 21-μονοπροπιονική βεκλομεθαζόνη, 17-μονοπροπιονική βεκλομεθαζόνη και βεκλομεθαζόνη, η ηπατική δυσλειτουργία δεν αναμένεται να τροποποιήσει το φαρμακοκινητικό προφίλ και το προφίλ ασφαλείας της διπροπιονικής βεκλομεθαζόνης.

Καθώς η διπροπιονική βεκλομεθαζόνη ή οι μεταβολίτες της δεν ανιχνεύονται στα ούρα, μία αύξηση της συστηματικής έκθεσης δεν αναμένεται σε ασθενείς με νεφρική δυσλειτουργία.

Φορμοτερόλη

Απορρόφηση και κατανομή

Μετά την εισπνοή, η φορμοτερόλη απορροφάται τόσο από τους πνεύμονες όσο και από τη γαστρεντερική οδό. Το κλάσμα μίας εισπνεόμενης δόσης που καταπίνεται μετά από τη χορήγηση με μία δοσιμετρική συσκευή εισπνοής (MDI) μπορεί να ποικίλλει μεταξύ 60% και 90%. Τουλάχιστον 65% του κλάσματος που καταπίνεται, απορροφάται από τη γαστρεντερική οδό. Οι μέγιστες συγκεντρώσεις του αμετάβλητου φαρμάκου στο πλάσμα εμφανίζονται εντός 0,5 έως 1 ώρας μετά από την από του στόματος χορήγηση. Η σύνδεση της φορμοτερόλης με τις πρωτεΐνες του πλάσματος είναι 61-64% και το 34% συνδέεται με τη λευκωματίνη. Δεν σημειώθηκε κορεσμός της σύνδεσης εντός του εύρους των συγκεντρώσεων που επετεύχθησαν με τις θεραπευτικές δόσεις. Ο χρόνος ημίσειας ζωής απέκκρισης που προσδιορίζεται μετά την από του στόματος χορήγηση είναι 2-3 ώρες. Η απορρόφηση της φορμοτερόλης είναι γραμμική μετά από εισπνοή 12 έως 96 µg φουμαρικής φορμοτερόλης.

Βιομετασχηματισμός

Η φορμοτερόλη μεταβολίζεται σε μεγάλο βαθμό και η κύρια οδός ενέχει την άμεση σύζευξη με τη φαινολική ομάδα υδροξυλίου. Το σύμπλοκο γλυκουρονιδίου-οξέος είναι αδρανές. Η δεύτερη μείζονα οδός ενέχει την Ο-απομεθυλίωση ακολουθούμενη από σύζευξη με τη φαινολική 2'-υδροξυλο-ομάδα. Τα ισοένζυμα CYP2D6, CYP2C19 και CYP2C9 του κυτοχρώματος P450 ενέχονται στην Ο-απομεθυλίωση της φορμοτερόλης. Το ήπαρ φαίνεται ότι αποτελεί την κύρια θέση μεταβολισμού. Η φορμοτερόλη δεν αναστέλλει τα ένζυμα του CYP450 σε θεραπευτικά σχετικές συγκεντρώσεις.

Αποβολή

Η αθροιστική απέκκριση της φορμοτερόλης στα ούρα μετά από μία εφάπαξ εισπνοή από μία συσκευή εισπνοής ξηράς κόνεως αυξήθηκε γραμμικά στο δοσολογικό εύρος των 12-96 μg. Κατά μέσο όρο, το 8% και 25% της δόσης απεκκρίνεται ως αμετάβλητη και ολική φορμοτερόλη, αντίστοιχα. Βάσει των συγκεντρώσεων στο πλάσμα που έχουν μετρηθεί μετά από εισπνοή μίας εφάπαξ δόσης 120 μg από 12 υγιείς συμμετέχοντες, ο μέσος χρόνος ημίσειας ζωής της τελικής απέκκρισης υπολογίστηκε ότι είναι 10 ώρες. Τα (R,R-) και (S,S-) εναντιομερή αντιστοιχούσαν σε περίπου 40% και 60% του αμετάβλητου φαρμάκου που απεκκρίθηκε στα ούρα, αντίστοιχα. Η σχετική αναλογία των δύο εναντιομερών παρέμεινε σταθερή εντός του δοσολογικού εύρους που μελετήθηκε, και δεν υπήρξαν ενδείξεις σχετικής συσσώρευσης ενός εναντιομερούς έναντι του άλλου μετά από επαναλαμβανόμενες δόσεις.

Μετά από του στόματος χορήγηση (40 έως 80 μg), το 6% έως 10% της δόσης ανακτήθηκε στα ούρα ως αμετάβλητο φάρμακο σε υγιείς συμμετέχοντες. Έως και 8% της δόσης ανακτήθηκε ως γλυκουρονίδιο.

Συνολικά το 67% μίας από του στόματος δόσης φορμοτερόλης απεκκρίθηκε στα ούρα (κυρίως ως μεταβολίτες) και το υπόλοιπο απεκκρίθηκε στα κόπρανα. Η νεφρική κάθαρση της φορμοτερόλης είναι 150 ml/λεπτό.

Ειδικοί πληθυσμοί

Ηπατική/Νεφρική δυσλειτουργία: η φαρμακοκινητική της φορμοτερόλης δεν έχει μελετηθεί σε ασθενείς με ηπατική ή νεφρική δυσλειτουργία. Όμως καθώς η φορμοτερόλη απεκκρίνεται πρωτίστως μέσω ηπατικού μεταβολισμού, μπορεί να αναμένεται αυξημένη έκθεση στους ασθενείς με σοβαρή ηπατική κίρρωση.

5.3. Προκλινικά δεδομένα για την ασφάλεια

Η τοξικότητα που έχει παρατηρηθεί σε μελέτες σε πειραματόζωα με διπροπιονική βεκλομεθαζόνη και φορμοτερόλη, χορηγούμενων σε συνδυασμό ή ξεχωριστά, συνίσταται κυρίως σε επιδράσεις σχετιζόμενες με υπερβολική φαρμακολογική δράση. Σχετίζονται με την ανοσοκατασταλτική δράση της διπροπιονικής βεκλομεθαζόνης και με τις γνωστές καρδιαγγειακές επιδράσεις της φορμοτερόλης που είναι εμφανείς κυρίως σε σκύλους. Δεν παρατηρήθηκε ούτε αύξηση της τοξικότητας ούτε και εμφάνιση μη αναμενόμενων ευρημάτων με τη χορήγηση του συνδυασμού.

Μελέτες αναπαραγωγής σε επίμυες κατέδειξαν δοσο-εξαρτώμενες επιδράσεις. Ο συνδυασμός σχετίστηκε με μειωμένη γονιμότητα σε θηλυκά ζώα και εμβρυοτοξικότητα. Υψηλές δόσεις κορτικοστεροειδών σε κυοφορούντα ζώα είναι γνωστό ότι προκαλούν ανωμαλίες στην εμβρυϊκή ανάπτυξη, συμπεριλαμβανομένων της χειλο-υπερωιοσχιστίας και της καθυστέρησης της ενδομήτριας ανάπτυξης του εμβρύου, και είναι πιθανό ότι οι δράσεις που παρατηρήθηκαν με τον συνδυασμό διπροπιονικής βεκλομεθαζόνης/φορμοτερόλης οφείλονταν στην διπροπιονική βεκλομεθαζόνη. Αυτές οι δράσεις σημειώθηκαν μόνο με υψηλή συστηματική έκθεση στον δραστικό μεταβολίτη 17-μονοπροπιονική βεκλομεθαζόνη (200 φορές τα αναμενόμενα επίπεδα στο πλάσμα των ασθενών). Επιπροσθέτως σε μελέτες σε πειραματόζωα παρατηρήθηκαν αυξημένη διάρκεια κυοφορίας και τοκετού, μία δράση που οφείλεται στις γνωστές τοκολυτικές δράσεις των β₂-συμπαθητικομιμητικών.

Αυτές οι επιδράσεις σημειώθηκαν όταν τα επίπεδα φορμοτερόλης στο μητρικό πλάσμα ήταν κατώτερα από τα επίπεδα που αναμένονται σε ασθενείς που λαμβάνουν διπροπιονική βεκλομεθαζόνη και φορμοτερόλη.

Μελέτες γονοτοξικότητας που διεξήχθησαν με έναν συνδυασμό διπροπιονικής βεκλομεθαζόνης/φορμοτερόλης δεν υποδηλώνουν μεταλλαξιγόνο δυναμικό. Δεν έχουν διεξαχθεί μελέτες καρκινογένεσης με τον προτεινόμενο συνδυασμό. Ωστόσο, δεδομένα από πειραματόζωα που αναφέρθηκαν για τα μεμονωμένα συστατικά δεν υποδηλώνουν κανέναν δυνητικό κίνδυνο καρκινογένεσης στον άνθρωπο.

Προκλινικά δεδομένα σε σχέση με το ελεύθερο-CFC προωθητικό νορφλουράνιο (HFA-134a) δεν αποκαλύπτουν ιδιαίτερο κίνδυνο για τον άνθρωπο με βάση τις συμβατικές μελέτες φαρμακολογικής ασφάλειας, τοξικότητας επαναλαμβανόμενων δόσεων, γονοτοξικότητας, ενδεχόμενης καρκινογόνου δράσης και τοξικότητας στην αναπαραγωγή.

6. ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΕΣ ΠΛΗΡΟΦΟΡΙΕΣ

6.1 Κατάλογος εκδόχων

Νορφλουράνιο (HFA-134a)
άνυδρη αιθανόλη
υδροχλωρικό οξύ, συμπυκνωμένο

6.2 Ασυμβατότητες

Δεν εφαρμόζεται.

6.3 Διάρκεια ζωής

21 μήνες.

6.4 Ιδιαίτερες προφυλάξεις κατά την φύλαξη του προϊόντος

Μονή συσκευασία 120 δόσεων ή 180 δόσεων

Πριν τη διάθεση στον ασθενή:

Φυλάσσετε σε ψυγείο (2-8°C) για ένα μέγιστο διάστημα 18 μηνών.

Μετά τη διάθεση:

Μη φυλάσσετε σε θερμοκρασία μεγαλύτερη των 25°C για ένα μέγιστο διάστημα 3 μηνών.

Διπλή ή τριπλή συσκευασία 120 δόσεων

Πριν τη χρήση:

Φυλάσσετε σε ψυγείο (2-8°C).

Μετά τη χρήση:

Μη φυλάσσετε σε θερμοκρασία μεγαλύτερη των 25°C για ένα μέγιστο διάστημα 3 μηνών.

Προειδοποίηση: Το δοχείο περιέχει υγρό υπό πίεση. Μην εκθέτετε σε θερμοκρασίες υψηλότερες από 50°C. Μην τρυπάτε το δοχείο.

6.5 Φύση και συστατικά του περιέκτη

Το διάλυμα για εισπνοή περιέχεται σε έναν υπό πίεση περιέκτη αλουμινίου, ο οποίος σφραγίζεται με δοσιμετρική βαλβίδα και προσαρμόζεται σε λευκό πλαστικό ενεργοποιητή πολυπροπυλενίου που φέρει ενσωματωμένο ένα μετρητή δόσης (συσκευασίες των 120 δόσεων) ή ένα δείκτη δόσης (συσκευασίες των 180 δόσεων) και επιστόμιο και παρέχεται με ροζ προστατευτικό πλαστικό καπάκι.

Κάθε συσκευασία περιέχει:

- 1 υπό πίεση περιέκτη (που παρέχει 120 ψεκασμούς) ή
- 2 υπό πίεση περιέκτες (που παρέχουν 120 ψεκασμούς έκαστος) ή
- 3 υπό πίεση περιέκτες (που παρέχουν 120 ψεκασμούς έκαστος) ή
- 1 υπό πίεση περιέκτη που παρέχει 180 ψεκασμούς.

Μπορεί να μη κυκλοφορούν όλες οι συσκευασίες.

6.6 Ιδιαίτερες προφυλάξεις απόρριψης και άλλος χειρισμός

Μονή συσκευασία που περιέχει 1 υπό πίεση περιέκτη με 120 ή 180 δόσεις

Για τα φαρμακεία:

Σημειώστε την ημερομηνία διάθεσης στον ασθενή πάνω στην αυτοκόλλητη ετικέτα στη συσκευασία και κολλήστε την ετικέτα στη συσκευή εισπνοής.

Βεβαιωθείτε ότι υφίσταται ένα χρονικό περιθώριο τουλάχιστον 3 μηνών μεταξύ της ημερομηνίας διάθεσης στον ασθενή και της ημερομηνίας λήξης που είναι τυπωμένη στη συσκευασία.

Διπλή ή τριπλή συσκευασία που περιέχει 2 ή 3 υπό πίεση περιέκτες με 120 δόσεις

Κάθε φορά που χρησιμοποιείτε μια συσκευή εισπνοής για πρώτη φορά, εισαγάγετε την ημερομηνία πρώτης χρήσης στην αυτοκόλλητη ετικέτα στη συσκευασία και κολλήστε την ετικέτα στη συσκευή εισπνοής

Οι συσκευές εισπνοής δεν πρέπει να χρησιμοποιούνται μετά από 3 μήνες από την πρώτη χρήση και ποτέ μην τη χρησιμοποιείτε μετά την ημερομηνία λήξης που αναφέρεται στο κουτί και στην ετικέτα μετά το «ΛΗΞΗ».

Κάθε αχρησιμοποίητο φαρμακευτικό προϊόν ή υπόλειμμα θα 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

Salerno

ΙΤΑΛΙΑ

Tel. : +39 0898289111

Email: info@geneticspa.it

Τοπικός αντιπρόσωπος:

Hyalu-med ΕΠΕ

Γ. Παπανδρέου 159, 144 52 Μεταμόρφωση Αττικής

Ελλάδα

Τηλ: 210 281 8738

8. ΑΡΙΘΜΟΣ(ΟΙ) ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ

63054/28-05-2025

9. ΗΜΕΡΟΜΗΝΙΑ ΠΡΩΤΗΣ ΕΓΚΡΙΣΗΣ/ΑΝΑΝΕΩΣΗΣ ΤΗΣ ΑΔΕΙΑΣ

Ημερομηνία πρώτης έγκρισης: 28 Μαΐου 2025

10. ΗΜΕΡΟΜΗΝΙΑ ΑΝΑΘΕΩΡΗΣΗΣ ΤΟΥ ΚΕΙΜΕΝΟΥ

28-05-2025

ΠΕΡΙΛΗΨΗ ΤΩΝ ΧΑΡΑΚΤΗΡΙΣΤΙΚΩΝ ΤΟΥ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ

1. ΟΝΟΜΑΣΙΑ ΤΟΥ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΟΥ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ

**Breair 200 μικρογραμμάρια /6 μικρογραμμάρια ανά ψεκασμό,
διάλυμα για εισπνοή υπό πίεση.**

2. ΠΟΙΟΤΙΚΗ ΚΑΙ ΠΟΣΟΤΙΚΗ ΣΥΝΘΕΣΗ

Κάθε σταθερή δόση (ex-valve) περιέχει:

200 μικρογραμμάρια διπροπιονικής βεκλομεθαζόνης και 6 μικρογραμμάρια διυδρικής φουμαρικής φορμοτερόλης.

Αυτή είναι ισοδύναμη με μία αποδιδόμενη δόση (ex-actuator) των 177,7 μικρογραμμάτων διπροπιονικής βεκλομεθαζόνης και 5,1 μικρογραμμάτων διυδρικής φουμαρικής φορμοτερόλης.

Έκδοχο με γνωστή δράση:

Αυτό το φάρμακο περιέχει 9 mg αλκοόλης (αιθανόλη, άνυδρη) ανά δόση (ex-valve).

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

3. ΦΑΡΜΑΚΟΤΕΧΝΙΚΗ ΜΟΡΦΗ

Διάλυμα για εισπνοή υπό πίεση.

Ο περιέκτης περιέχει άχρωμο προς υποκίτρινο διάλυμα.

4. ΚΛΙΝΙΚΕΣ ΠΛΗΡΟΦΟΡΙΕΣ

4.1 Θεραπευτικές ενδείξεις

Το Breair ενδείκνυται σε ενήλικες.

Το Breair ενδείκνυται για τη τακτική αντιμετώπιση του άσθματος, όπου είναι κατάλληλη η χρήση ενός προϊόντος συνδυασμού (εισπνεόμενο κορτικοστεροειδές και β₂-αγωνιστής μακράς διάρκειας δράσης):

- ασθενείς που δεν ελέγχονται επαρκώς με τη χρήση εισπνεόμενων κορτικοστεροειδών και με την κατ' επίκληση χρήση εισπνεόμενων β₂-αγωνιστών ταχείας δράσης

ή

- ασθενείς που ελέγχονται ήδη επαρκώς με τη χρήση τόσο εισπνεόμενων κορτικοστεροειδών όσο και β₂-αγωνιστών μακράς διάρκειας δράσης μαζί.

4.2 Δοσολογία και τρόπος χορήγησης

Δοσολογία

Το **Breair** δεν ενδείκνυται για την αρχική αντιμετώπιση του άσθματος. Η δοσολογία των συστατικών του Breair είναι εξατομικευμένη και θα πρέπει να ρυθμίζεται σύμφωνα με τη βαρύτητα της νόσου. Αυτό θα πρέπει να λαμβάνεται υπ' όψη όχι μόνο όταν ξεκινά η θεραπεία με προϊόντα συνδυασμού, αλλά επίσης και κατά τη προσαρμογή της δοσολογίας. Εάν ένας μεμονωμένος ασθενής χρειαστεί έναν συνδυασμό δόσεων διαφορετικό από εκείνο που διατίθεται με το συνδυασμό σε μία συσκευή εισπνοής, θα πρέπει να συνταγογραφηθούν οι κατάλληλες δόσεις β₂-αγωνιστών και/ή κορτικοστεροειδών από ξεχωριστές συσκευές εισπνοής.

Η διπροπιονική βεκλομεθαζόνη που περιέχεται στο Breair χαρακτηρίζεται από μία κατανομή μικρομερών σωματιδίων, η οποία έχει ως αποτέλεσμα μία πιο ισχυρή επίδραση σε σχέση με σκευάσματα διπροπιονικής βεκλομεθαζόνης με μία κατανομή μη μικρομερών σωματιδίων (100 μικρογραμμάρια μικρομερών σωματιδίων διπροπιονικής βεκλομεθαζόνης στο Breair ισοδυναμούν με 250 μικρογραμμάρια διπροπιονικής βεκλομεθαζόνης σε ένα σκεύασμα μη μικρομερών σωματιδίων). Συνεπώς η συνολική ημερήσια δόση διπροπιονικής βεκλομεθαζόνης που χορηγείται με το Breair θα πρέπει να είναι μικρότερη από τη συνολική ημερήσια δόση διπροπιονικής βεκλομεθαζόνης που χορηγείται με σκεύασμα μη μικρομερών σωματιδίων διπροπιονικής βεκλομεθαζόνης.

Αυτό θα πρέπει να λαμβάνεται υπ' όψη όταν ένας ασθενής αλλάζει ένα σκεύασμα διπροπιονικής βεκλομεθαζόνης που δεν διαθέτει κατανομή μικρομερών σωματιδίων ώστε να χρησιμοποιήσει το Breair. Η δόση της διπροπιονικής βεκλομεθαζόνης θα πρέπει να είναι μικρότερη και θα πρέπει να προσαρμοστεί σύμφωνα με τις ατομικές ανάγκες των ασθενών.

Συνιστώμενες δοσολογίες για ενηλίκους ηλικίας από 18 ετών και άνω:

Δύο εισπνοές δύο φορές ημερησίως.

Η μέγιστη ημερήσια δόση είναι 4 εισπνοές.

Το Breair 200/6 θα πρέπει να χρησιμοποιείται μόνο για αγωγή συντήρησης. Η χαμηλότερη περιεκτικότητα 100/6 είναι διαθέσιμη ως αγωγή συντήρησης και ανακούφισης.

Θα πρέπει να συνιστάται στους ασθενείς να έχουν ανά πάσα στιγμή διαθέσιμο το ξεχωριστό βρογχοδιασταλτικό ταχείας δράσης, για χρήση διάσωσης.

Οι ασθενείς θα πρέπει να επαναξιολογούνται τακτικά από έναν γιατρό, έτσι ώστε η δοσολογία του Breair να παραμένει η βέλτιστη και να αλλάζει μόνο κατόπιν ιατρικής συμβουλής. Η δοσολογία θα πρέπει να τιτλοποιείται στη χαμηλότερη δόση, με την οποία διατηρείται αποτελεσματικός

έλεγχος των συμπτωμάτων. Όταν ο μακροχρόνιος έλεγχος των συμπτωμάτων διατηρείται με τη χαμηλότερη συνιστώμενη δόση, τότε το επόμενο βήμα θα μπορούσε να συμπεριλάβει μία δοκιμή μόνον με εισπνεόμενο κορτικοστεροειδές.

Το Breair 200/6 **δεν πρέπει να χρησιμοποιείται για θεραπευτική προσέγγιση σταδιακής μείωσης της αγωγής (step down)**, αλλά μια χαμηλότερη περιεκτικότητα διπροπιονικής βεκλομεθαζόνης στην ίδια συσκευή εισπνοής είναι διαθέσιμη για θεραπευτική προσέγγιση σταδιακής μείωσης της αγωγής (Breair 100/6 μικρογραμμάρια).

Θα πρέπει να συνιστάται στους ασθενείς να λαμβάνουν το Breair κάθε μέρα ακόμη και όταν είναι ασυμπτωματικοί.

Ειδικές ομάδες ασθενών:

Δεν απαιτείται προσαρμογή της δοσολογίας σε ηλικιωμένους ασθενείς. Δεν υπάρχουν διαθέσιμα δεδομένα για τη χρήση του Breair σε ασθενείς με ηπατική ή νεφρική δυσλειτουργία (βλέπε παράγραφο 5.2).

Συνιστώμενες δοσολογίες για παιδιά και εφήβους ηλικίας κάτω των 18 ετών:

Το Breair 200/6 δεν πρέπει να χρησιμοποιείται σε παιδιά και εφήβους ηλικίας κάτω των 18 ετών.

Τρόπος χορήγησης:

Για χρήση δια εισπνοής.

Για τη διασφάλιση της ορθής χορήγησης του φαρμάκου, θα πρέπει να επιδεικνύεται στον ασθενή ο σωστός τρόπος χρήσης της συσκευής εισπνοής από έναν γιατρό ή από κάποιον άλλο επαγγελματία υγείας. Η ορθή χρήση της υπό πίεση δοσιμετρικής συσκευής εισπνοής είναι απαραίτητη προκειμένου η θεραπεία να είναι επιτυχής. Θα πρέπει να συνιστάται στον ασθενή να διαβάζει προσεκτικά το Φύλλο Οδηγιών Χρήσης και να ακολουθεί τις οδηγίες χρήσης, όπως παρέχονται στο Φύλλο Οδηγιών.

Η συσκευή εισπνοής Breair παρέχεται με ένα μετρητή δόσης για τις συσκευασίες των 120 δόσεων και ένα δείκτη δόσης για τις συσκευασίες των 180 δόσεων, και τα δύο στο πίσω μέρος του επιστόμιου, τα οποία δείχνουν πόσες δόσεις έχουν απομείνει. Για το φαρμακευτικό προϊόν των 120 δόσεων, κάθε φορά που ο ασθενής πιέζει τη συσκευή, απελευθερώνεται ένας ψεκασμός φαρμάκου και ο μετρητής μετρά αντίστροφα κατά ένα. Για το φαρμακευτικό προϊόν των 180 δόσεων, κάθε φορά που ο ασθενής πιέζει τη συσκευή, ο μετρητής περιστρέφεται κατά ένα μικρό βαθμό και ο αριθμός των ψεκασμών που απομένουν εμφανίζεται σε διαστήματα των 20 (180, 160, 140, 120...). Θα πρέπει να συνιστάται στους ασθενείς να αποφεύγουν τυχόν πτώση της συσκευής εισπνοής, καθώς αυτό μπορεί να προκαλέσει την αντίστροφη μέτρηση του μετρητή.

Έλεγχος της συσκευής εισπνοής:

Πριν τη χρήση της συσκευής εισπνοής για πρώτη φορά ή εάν η συσκευή εισπνοής δεν έχει χρησιμοποιηθεί για 14 ημέρες ή περισσότερο, ο ασθενής θα πρέπει να πραγματοποιεί ένα ψεκασμό στον αέρα προκειμένου να διασφαλίζεται ότι η συσκευή εισπνοής λειτουργεί σωστά.

Μετά τον έλεγχο της συσκευής εισπνοής την πρώτη φορά, ο μετρητής πρέπει να αναγράφει 120 ή 180.

Όποτε είναι δυνατόν, οι ασθενείς θα πρέπει να στέκονται όρθιοι ή να κάθονται ευθυτενείς κατά την εισπνοή από τη συσκευή τους.

Χρήση της συσκευής εισπνοής:

Εάν η συσκευή εισπνοής έχει εκτεθεί σε έντονο κρύο, οι ασθενείς θα πρέπει να τη ζεστάνουν με τα χέρια τους για λίγα λεπτά πριν τη χρησιμοποιήσουν. Δεν πρέπει ποτέ να τη ζεσταίνουν με τεχνητά μέσα.

1. Οι ασθενείς θα πρέπει να αφαιρέσουν το προστατευτικό καπάκι από το επιστόμιο και να ελέγξουν ότι το επιστόμιο είναι καθαρό και απαλλαγμένο από σκόνη και βρωμιές ή οποιοδήποτε άλλο ξένο σωματίδιο.
2. Οι ασθενείς θα πρέπει να εκπνεύσουν όσο το δυνατόν πιο αργά και πιο βαθιά.
3. Οι ασθενείς θα πρέπει να κρατήσουν τη συσκευή κάθετα, με το σώμα της προς τα πάνω και να τοποθετήσουν τα χείλη γύρω από το επιστόμιο χωρίς να δαγκώσουν το επιστόμιο.
4. Ταυτόχρονα, οι ασθενείς θα πρέπει να εισπνεύσουν αργά και βαθιά από το στόμα. Αφού αρχίσουν να εισπνέουν, θα πρέπει να πνέουν την κορυφή της συσκευής εισπνοής προς τα κάτω για να απελευθερώσουν έναν ψεκασμό.
5. Οι ασθενείς θα πρέπει να κρατήσουν την αναπνοή τους όσο το δυνατόν περισσότερο και τέλος, να απομακρύνουν τη συσκευή εισπνοής από το στόμα και να εκπνεύσουν αργά. Οι ασθενείς δεν πρέπει να εκπνέουν εντός της συσκευής εισπνοής.

Εάν θα πρέπει να γίνει και άλλη εισπνοή, οι ασθενείς θα πρέπει να κρατήσουν τη συσκευή εισπνοής σε κατακόρυφη θέση για περίπου μισό λεπτό και να επαναλάβουν τα βήματα 2 έως 5.

ΣΗΜΑΝΤΙΚΟ: Οι ασθενείς δεν πρέπει να εκτελούν τα βήματα 2 έως 5 πολύ γρήγορα.

Μετά τη χρήση, οι ασθενείς πρέπει να κλείσουν τη συσκευή εισπνοής με το προστατευτικό καπάκι και να ελέγξουν το μετρητή ή δείκτη δόσης.

Θα πρέπει να συνιστάται στους ασθενείς να παίρνουν καινούρια συσκευή εισπνοής όταν ο μετρητής δόσεων ή ο δείκτης δόσεων δείχνει τον αριθμό 20. Πρέπει να σταματήσουν να

χρησιμοποιούν τη συσκευή εισπνοής όταν ο μετρητής δείχνει 0, καθώς τυχόν ψεκασμοί που απομένουν στη συσκευή μπορεί να μην επαρκούν για να απελευθερώσουν μια πλήρη δόση, και να ξεκινήσουν να χρησιμοποιούν καινούρια συσκευή εισπνοής.

Εάν εμφανιστεί εκνέφωμα μετά την εισπνοή, είτε από τη συσκευή εισπνοής είτε από τις άκρες του στόματος, η διαδικασία θα πρέπει να επαναλαμβάνεται από το βήμα 2.

Για τους ασθενείς με αδύναμα χέρια, μπορεί να είναι πιο εύκολο να κρατούν τη συσκευή εισπνοής και με τα δύο χέρια. Συνεπώς, οι δείκτες θα πρέπει να τοποθετούνται στην κορυφή της συσκευής εισπνοών και οι δύο αντίχειρες στη βάση της συσκευής.

Οι ασθενείς θα πρέπει να ξεπλένουν το στόμα τους ή να κάνουν γαργάρες με νερό ή να βουρτσίζουν τα δόντια τους μετά την εισπνοή (βλέπε παράγραφο 4.4).

Το δοχείο περιέχει υγρό υπό πίεση. Οι ασθενείς θα πρέπει να ενημερώνονται να μην το εκθέτουν σε θερμοκρασίες υψηλότερες από 50°C και να μην τρυπούν τον περιέκτη.

Καθαρισμός

Θα πρέπει να συνιστάται στους ασθενείς να διαβάζουν το Φύλλο Οδηγιών χρήσης προσεκτικά για τις οδηγίες καθαρισμού. Για τον τακτικό καθαρισμό της συσκευής εισπνοής, οι ασθενείς θα πρέπει να απομακρύνουν το καπάκι από το επιστόμιο και να σκουπίζουν το εξωτερικό και το εσωτερικό τμήμα του επιστομίου με ένα στεγνό πανί. **Δεν πρέπει να αφαιρούν τον περιέκτη από τον ενεργοποιητή και να χρησιμοποιούν νερό ή άλλα υγρά για τον καθαρισμό του επιστομίου.**

Οι ασθενείς που βρίσκουν δυσκολία στο συγχρονισμό της ενεργοποίησης του ψεκασμού με την εισπνοή τους, μπορούν να χρησιμοποιούν τον αεροθάλαμο AeroChamber Plus[®]. Ο ιατρός τους ή ο φαρμακοποιός ή ο νοσοκόμος πρέπει να τους ενημερώνει για την ορθή χρήση και τη φροντίδα της συσκευής εισπνοής και του αεροθαλάμου καθώς και να ελέγχει την τεχνική τους, ώστε να εξασφαλίζεται η βέλτιστη απόδοση του εισπνεόμενου φαρμάκου προς τους πνεύμονες. Αυτό μπορεί να επιτευχθεί από τους ασθενείς που χρησιμοποιούν το AeroChamber Plus[®] εισπνέοντας μια φορά συνεχόμενα αργά και βαθιά μέσω του αεροθαλάμου, χωρίς καθυστέρηση μεταξύ ψεκασμού και εισπνοής.

4.3 Αντενδείξεις

Υπερευαίσθησία στις δραστικές ουσίες ή σε κάποιο από τα έκδοχα που αναφέρονται στην παράγραφο 6.1.

4.4 Ειδικές προειδοποιήσεις και προφυλάξεις κατά τη χρήση

Το Breair[®] πρέπει να χρησιμοποιείται με προσοχή (η οποία μπορεί να περιλαμβάνει και ιατρική παρακολούθηση) σε ασθενείς με καρδιακές αρρυθμίες, ιδίως με κολποκοιλιακό αποκλεισμό τρίτου βαθμού και ταχυαρρυθμίες, ιδιοπαθή υποβαλβιδική αορτική στένωση, υπερτροφική

αποφρακτική μυοκαρδιοπάθεια, ισχαιμική καρδιοπάθεια, σοβαρή καρδιακή ανεπάρκεια, σοβαρή αρτηριακή υπέρταση και ανεύρυσμα.

Προσοχή θα πρέπει να δίνεται κατά τη θεραπεία ασθενών με γνωστή ή ύποπτη επιμήκυνση του διαστήματος QTc, είτε συγγενή είτε φαρμακοεπαγόμενη (QTc>0,44 δευτερόλεπτα). Η φορμοτερόλη αυτή καθ' αυτή μπορεί να επάγει την επιμήκυνση του διαστήματος QTc.

Προσοχή απαιτείται επίσης όταν το Breair χρησιμοποιείται από ασθενείς με θυρεοτοξίκωση, σακχαρώδη διαβήτη, φαιοχρωμοκύττωμα και μη αντιμετωπισθείσα υποκαλιαιμία.

Δυνητικά μπορεί να εμφανιστεί σοβαρή υποκαλιαιμία ως αποτέλεσμα της θεραπείας με β2-αγωνιστές. Ιδιαίτερη προσοχή συνιστάται σε σοβαρό άσθμα, καθώς αυτή η επίδραση μπορεί να ενισχυθεί από την υποξία. Η υποκαλιαιμία μπορεί επίσης να ενισχυθεί από τη συγχορηγούμενη θεραπεία με άλλα φάρμακα τα οποία μπορεί να επάγουν την υποκαλιαιμία, όπως τα παράγωγα ξανθίνης, τα στεροειδή και τα διουρητικά (βλέπε παράγραφο 4.5). Προσοχή συνιστάται επίσης σε ασταθές άσθμα όταν μπορεί να χρησιμοποιούνται διάφορα βρογχοδιασταλτικά «διάσωσης». Συνιστάται η παρακολούθηση των επιπέδων του καλίου στον ορό σε τέτοιες περιπτώσεις.

Η εισπνοή φορμοτερόλης μπορεί να προκαλέσει μία αύξηση των επιπέδων γλυκόζης στο αίμα. Συνεπώς, τα επίπεδα γλυκόζης αίματος θα πρέπει να παρακολουθούνται στενά σε ασθενείς με διαβήτη.

Εάν έχει προγραμματιστεί η χορήγηση αναισθησίας με αλογονωμένα αναισθητικά, θα πρέπει να διασφαλίζεται ότι το Breair δεν χορηγείται για 12 ώρες τουλάχιστον πριν την έναρξη της αναισθησίας, καθώς υπάρχει κίνδυνος εμφάνισης καρδιακών αρρυθμιών.

Όπως και με όλες τις εισπνεόμενες φαρμακευτικές αγωγές που περιέχουν κορτικοστεροειδή, το Breair θα πρέπει να χορηγείται με προσοχή σε ασθενείς με ενεργό ή λανθάνουσα πνευμονική φυματίωση, μυκητιασικές και ιογενείς λοιμώξεις των αεροφόρων οδών.

Συνιστάται η θεραπεία με Breair να μη διακόπτεται απότομα.

Εάν οι ασθενείς θεωρήσουν ότι η θεραπεία είναι μη αποτελεσματική, θα πρέπει να ζητείται ιατρική συμβουλή. Η αυξανόμενη χρήση βρογχοδιασταλτικών «διάσωσης» υποδηλώνει επιδείνωση της υποκείμενης πάθησης και απαιτεί επαναξιολόγηση της αντιασθματικής θεραπείας. Η αιφνίδια και εξελισσόμενη επιδείνωση του ελέγχου του άσθματος είναι δυνητικά απειλητική για τη ζωή και ο ασθενής θα πρέπει να υποβάλλεται σε επείγουσα ιατρική αξιολόγηση. Θα πρέπει να εξετάζεται η ανάγκη για αυξημένη θεραπεία με κορτικοστεροειδή, είτε εισπνεόμενα είτε από του στόματος ή για αντιβιοτική θεραπεία εάν υπάρχει η υποψία λοίμωξης.

Οι ασθενείς δεν θα πρέπει να ξεκινούν θεραπεία με Breair κατά τη διάρκεια μίας έξαρσης ή εάν εμφανίζουν σημαντική ή οξεία επιδείνωση του άσθματος. Σοβαρές σχετιζόμενες με το άσθμα ανεπιθύμητες ενέργειες και εξάρσεις μπορεί να εμφανιστούν κατά τη διάρκεια της θεραπείας με

Breair. Θα πρέπει να ζητείται από τους ασθενείς να συνεχίζουν τη θεραπεία, αλλά να ζητούν ιατρική συμβουλή, εάν τα συμπτώματα του άσθματος παραμένουν μη ελεγχόμενα ή επιδεινώνονται μετά την έναρξη της θεραπείας με Breair.

Όπως και με άλλες εισπνεόμενες θεραπείες, μπορεί να προκληθεί παράδοξος βρογχόσπασμος με άμεση αύξηση του συριγμού και της ταχύπνοιας μετά τη χορήγηση της δόσης. Αυτός θα πρέπει να αντιμετωπίζεται αμέσως με ένα εισπνεόμενο βρογχοδιασταλτικό ταχείας δράσης. Η θεραπεία με το Breair θα πρέπει να διακόπτεται αμέσως, ο ασθενής να επαναξιολογείται και να ξεκινά η χορήγηση εναλλακτικής θεραπείας, εάν αυτό είναι απαραίτητο.

Το Breair δεν θα πρέπει να χρησιμοποιείται ως η πρώτη θεραπεία του άσθματος.

Για την αντιμετώπιση των οξέων ασθματικών κρίσεων, θα πρέπει να συνιστάται στους ασθενείς να έχουν πάντοτε διαθέσιμο μαζί τους το βρογχοδιασταλτικό ταχείας δράσης.

Θα πρέπει να υπενθυμίζεται στους ασθενείς να λαμβάνουν το Breair καθημερινά, σύμφωνα με τη συνταγογράφηση ακόμη και όταν είναι ασυμπτωματικοί.

Εφόσον ελεγχθούν τα συμπτώματα του άσθματος, θα πρέπει να εξεταστεί το ενδεχόμενο σταδιακής ελάττωσης της δόσης του Breair. Η τακτική επανεξέταση των ασθενών, όσο η δοσολογία της θεραπείας μειώνεται, είναι σημαντική. Θα πρέπει να χρησιμοποιείται η χαμηλότερη αποτελεσματική δόση του Breair (μια χαμηλότερη περιεκτικότητα του Breair 100/6 είναι διαθέσιμη, βλέπε επίσης παράγραφο 4.2).

Συστηματικές επιδράσεις μπορεί να εμφανιστούν με τη χρήση οποιωνδήποτε εισπνεόμενων κορτικοστεροειδών, ιδιαίτερα σε υψηλές δόσεις, που έχουν συνταγογραφηθεί για μεγάλες χρονικές περιόδους. Αυτές οι επιδράσεις είναι πολύ λιγότερο πιθανό να εμφανιστούν με εισπνεόμενα από ότι με από του στόματος χορηγούμενα κορτικοστεροειδή. Στις πιθανές συστηματικές επιδράσεις περιλαμβάνονται: σύνδρομο Cushing, χαρακτηριστικά που προσομοιάζουν στο σύνδρομο Cushing, επινεφριδιακή καταστολή, μείωση της οστικής πυκνότητας, καθυστέρηση της ανάπτυξης σε παιδιά και εφήβους, καταρράκτης και γλαύκωμα και πολύ σπάνια μια σειρά ψυχολογικών επιδράσεων ή επιδράσεων στη συμπεριφορά που περιλαμβάνουν ψυχοκινητική υπερδραστηριότητα, διαταραχές του ύπνου, άγχος, κατάθλιψη ή επιθετικότητα (ιδιαίτερα στα παιδιά).

Συνεπώς, είναι σημαντικό να επαναξιολογείται τακτικά ο ασθενής, και να μειώνεται η δόση του εισπνεόμενου κορτικοστεροειδούς στη χαμηλότερη δόση, κατά την οποία διατηρείται αποτελεσματικός έλεγχος του άσθματος.

Φαρμακοκινητικά δεδομένα χορήγησης μιας δόσης (βλέπε παράγραφο 5.2) έδειξαν ότι η χρήση του Breair με τον αεροθάλαμο AeroChamber Plus® σε σύγκριση με τη χρήση της τυπικής συσκευής εισπνοής με ενεργοποιητή δεν αυξάνει την συνολική συστηματική έκθεση στη φορμοτερόλη και ελατώνει την συστηματική έκθεση στην 17-μονοπροπιονική-βεκλομεθαζόνη,

ενώ αυξάνεται η αμετάβλητη διπροπιονική βεκλομεθαζόνη η οποία φθάνει στη συστηματική κυκλοφορία από τους πνεύμονες. Εν τούτοις, αφού η συνολική συστηματική έκθεση στη διπροπιονική βεκλομεθαζόνη και στον ενεργό μεταβολίτη της δεν μεταβάλλεται, δεν υπάρχει αυξημένος κίνδυνος συστηματικών επιδράσεων από τη χρήση του Breair με τον εν λόγω αεροθάλαμο.

Η παρατεταμένη θεραπεία ασθενών με υψηλές δόσεις εισπνεόμενων κορτικοστεροειδών μπορεί να προκαλέσει επινεφριδιακή καταστολή και οξεία επινεφριδιακή κρίση. Παιδιά ηλικίας κάτω των 16 ετών, που λαμβάνουν από του στόματος ή με εισπνοές, μεγαλύτερες από τις συνιστώμενες δόσεις διπροπιονικής βεκλομεθαζόνης, μπορεί να βρίσκονται σε ιδιαίτερο κίνδυνο. Στις καταστάσεις που θα μπορούσαν δυνητικά να προκαλέσουν οξεία επινεφριδιακή κρίση, συμπεριλαμβάνονται ο τραυματισμός, η χειρουργική επέμβαση, η λοίμωξη ή οποιαδήποτε ταχεία ελάττωση της δοσολογίας. Τα συμπτώματα που παρουσιάζονται είναι συνήθως ασαφή και ενδέχεται να περιλαμβάνουν ανορεξία, κοιλιακό άλγος, απώλεια σωματικού βάρους, κόπωση, κεφαλαλγία, ναυτία, έμετο, υπόταση, μειωμένα επίπεδα συνείδησης, υπογλυκαιμία και σπασμούς. Η επιπρόσθετη κάλυψη με συστηματικά κορτικοστεροειδή θα μπορούσε να εξεταστεί κατά τη διάρκεια περιόδων στρες ή προγραμματισμένης χειρουργικής επέμβασης.

Θα πρέπει να δίνεται προσοχή κατά την αλλαγή των ασθενών σε θεραπεία με Breair, ιδιαίτερα εάν υπάρχει οποιοσδήποτε λόγος υποψίας πλημμελούς επινεφριδιακής λειτουργίας από προηγούμενη συστηματική θεραπεία με στεροειδή.

Οι ασθενείς που αλλάζουν από θεραπεία με από του στόματος σε εισπνεόμενα κορτικοστεροειδή ενδέχεται να συνεχίσουν να διατρέχουν κίνδυνο πλημμελούς επινεφριδιακής εφεδρείας για ένα μεγάλο χρονικό διάστημα. Οι ασθενείς που έχρηζαν επείγουσας θεραπείας με κορτικοστεροειδή υψηλών δόσεων κατά το παρελθόν ή είχαν λάβει παρατεταμένη θεραπεία με υψηλές δόσεις εισπνεόμενων κορτικοστεροειδών ενδέχεται να βρίσκονται επίσης σε κίνδυνο. Αυτή η πιθανότητα υπολειπόμενης βλάβης θα πρέπει να λαμβάνεται πάντοτε υπ' όψη επί επειγουσών και προγραμματισμένων καταστάσεων που ενδέχεται να προκαλέσουν στρες, και θα πρέπει να εξετάζεται η χορήγηση της κατάλληλης θεραπείας κορτικοστεροειδών. Ανάλογα με το βαθμό της επινεφριδιακής βλάβης ενδέχεται να απαιτηθεί η συμβουλή ενός ειδικού πριν τη διενέργεια προγραμματισμένων διαδικασιών.

Οι ασθενείς θα πρέπει να ενημερώνονται να ξεπλένουν το στόμα τους ή να κάνουν γαργάρες με νερό ή να βουρτσίζουν τα δόντια τους μετά την εισπνοή της συνταγογραφηθείσας δόσης για την ελαχιστοποίηση του κινδύνου στοματοφαρυγγικής καντιντίασης.

Το Breair περιέχει 9 mg αλκοόλης (αιθανόλης) ανά ψεκάσμο, που είναι ισοδύναμη με 0,25mg/kg ανά δόση 2 ψεκασμών. Η ποσότητα ανά 2 ψεκασμούς αυτού του φαρμάκου είναι ισοδύναμη με λιγότερο ανά 1ml κρασιού ή μπύρας.

Η μικρή ποσότητα αλκοόλης σε αυτό το φάρμακο δεν θα έχει αξιοσημείωτες επιδράσεις.

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), τα οποία έχουν αναφερθεί μετά τη χρήση συστηματικών και τοπικών κορτικοστεροειδών.

4.5 Αλληλεπιδράσεις με άλλα φαρμακευτικά προϊόντα και άλλες μορφές αλληλεπίδρασης

Φαρμακοκινητικές αλληλεπιδράσεις

Η διπροπιονική βεκλομεθαζόνη υπόκειται σε έναν εξαιρετικά ταχύ μεταβολισμό μέσω των ενζύμων εστεράσες.

Η βεκλομεθαζόνη εξαρτάται σε μικρότερο βαθμό από τον μεταβολισμό από το CYP3A συγκριτικά με ορισμένα άλλα κορτικοστεροειδή και, γενικά, οι αλληλεπιδράσεις δεν είναι πιθανές. Ωστόσο, η πιθανότητα συστηματικών επιδράσεων με την ταυτόχρονη χρήση ισχυρών αναστολέων του CYP3A (π.χ. ριτοναβίρη, κομπισιστάτη) δεν μπορεί να αποκλειστεί και, ως εκ τούτου, με τη χρήση τέτοιων παραγόντων συνιστάται προσοχή και κατάλληλη παρακολούθηση.

Φαρμακοδυναμικές αλληλεπιδράσεις

Οι β-αδρενεργικοί αποκλειστές μπορεί να μειώσουν ή να αναστείλουν τη δράση της φορμοτερόλης. Συνεπώς θα πρέπει να αποφεύγεται η συγχορήγηση του Breair με β-αδρενεργικούς αποκλειστές (συμπεριλαμβανομένων των οφθαλμικών σταγόνων) εκτός και αν χρειάζεται να χορηγούνται για επιτακτικούς λόγους.

Από την άλλη πλευρά, η ταυτόχρονη χρήση άλλων β-αδρενεργικών φαρμάκων μπορεί δυνητικά να έχει αθροιστικές επιδράσεις, συνεπώς απαιτείται προσοχή κατά τη σύγχρονη συνταγογράφηση θεοφυλλίνης ή άλλων β-αδρενεργικών φαρμάκων με τη φορμοτερόλη.

Η συγχορηγούμενη θεραπεία με κινιδίνη, δισοπυραμίδη, προκαϊναμίδη, φαινοθειαζίνες, αντισταμινικά, αναστολείς της μονοαμινοξειδάσης και τρικυκλικά αντικαταθλιπτικά, μπορούν να παρατείνουν το διάστημα QTc και να αυξήσουν τον κίνδυνο κοιλιακών αρρυθμιών.

Επί πλέον, η L-ντοπαμίνη, η L-θυροξίνη, η ωκυτοκίνη και το οινόπνευμα μπορούν να επηρεάσουν αρνητικά την καρδιακή ανεκτικότητα στα β₂-συμπαθητικομιμητικά.

Η συγχορηγούμενη θεραπεία με αναστολείς της μονοαμινοξειδάσης, συμπεριλαμβανομένων παραγόντων με παρόμοιες ιδιότητες, όπως η φουραζολιδόνη και η προκαρβαζίνη, ενδέχεται να επισπεύσουν την εμφάνιση υπερτασικών αντιδράσεων.

Υφίσταται ένας αυξημένος κίνδυνος αρρυθμιών σε ασθενείς που λαμβάνουν ταυτόχρονα αναισθησία με αλογονωμένους υδρογονάνθρακες.

Η συγχωρηγούμενη θεραπεία με παράγωγα ξανθίνης, στεροειδή ή διουρητικά μπορεί να ενισχύσει μία πιθανή υποκαλιαμική επίδραση των β₂-αγωνιστών (βλέπε παράγραφο 4.4). Η υποκαλιαμία μπορεί να αυξήσει την προδιάθεση για την εμφάνιση αρρυθμιών σε ασθενείς που λαμβάνουν θεραπεία με γλυκοσίδες δακτυλίτιδας.

Το Breair περιέχει μία μικρή ποσότητα αιθανόλης. Υπάρχει ένα θεωρητικό ενδεχόμενο αλληλεπίδρασης σε ιδιαιτέρως ευαίσθητους ασθενείς που λαμβάνουν δισουλφιράμη ή μετρονιδαζόλη.

4.6 Γονιμότητα, κύηση και γαλουχία

Δεν υπάρχει εμπειρία με τη χρήση ή ενδείξεις ασφάλειας του προωθητικού νορφλουράνιο (HFA-134a) στην ανθρώπινη κύηση ή γαλουχία. Ωστόσο, μελέτες της επίδρασης του νορφλουράνιου (HFA-134a) στην αναπαραγωγική λειτουργία και την εμβρυϊκή ανάπτυξη σε πειραματόζωα δεν έχουν αποκαλύψει καμία κλινικά σχετική ανεπιθύμητη ενέργεια.

Κύηση

Δεν υπάρχουν σχετικά κλινικά δεδομένα για τη χρήση του Breair σε εγκύους γυναίκες.

Μελέτες σε πειραματόζωα με τη χρήση του συνδυασμού διπροπιονικής βεκλομεθαζόνης και φορμοτερόλης κατέδειξαν ενδείξεις τοξικότητας στην αναπαραγωγή μετά από υψηλή συστηματική έκθεση (βλέπε παράγραφο 5.3 Προκλινικά δεδομένα για την ασφάλεια). Εξαιτίας των τοκολυτικών δράσεων των β₂-συμπαθητικομιμητικών παραγόντων θα πρέπει να δίνεται ιδιαίτερη προσοχή κατά το τελευταίο διάστημα πριν από τον τοκετό. Η χρήση φορμοτερόλης δεν πρέπει να συνιστάται κατά τη διάρκεια της κύησης και ιδιαίτερα κατά την ολοκλήρωση της κύησης ή κατά τη διάρκεια του τοκετού, εκτός και αν δεν υπάρχει άλλη (ασφαλέστερη) εδραιωμένη εναλλακτική.

Το Breair μπορεί να χρησιμοποιηθεί κατά τη διάρκεια της κύησης μόνον εάν τα αναμενόμενα οφέλη υπερτερούν των δυνητικών κινδύνων.

Θηλασμός

Δεν υπάρχουν σχετικά κλινικά δεδομένα για τη χρήση του Breair κατά τη διάρκεια της γαλουχίας στους ανθρώπους.

Αν και δεν υπάρχουν διαθέσιμα δεδομένα από πειράματα σε ζώα, είναι εύλογο να υποθεθεί ότι η διπροπιονική βεκλομεθαζόνη εκκρίνεται στο γάλα, όπως και τα άλλα κορτικοστεροειδή.

Αν και δεν είναι γνωστό κατά πόσον η φορμοτερόλη περνά στο ανθρώπινο μητρικό γάλα, έχει ανιχνευτεί στο γάλα θηλαζόντων ζώων.

Η χορήγηση του Breair σε γυναίκες που θηλάζουν θα πρέπει να εξετάζεται μόνο εάν τα αναμενόμενα οφέλη υπερτερούν των δυνητικών κινδύνων.

Πρέπει να ληφθεί απόφαση για τη διακοπή του θηλασμού ή τη διακοπή/αποχή από τη θεραπεία με Breair, λαμβάνοντας υπόψη το όφελος του θηλασμού για το παιδί και το όφελος της θεραπείας για τη γυναίκα.

Γονιμότητα

Δεν υπάρχουν δεδομένα για ανθρώπους. Σε μελέτες σε ζώα σε αρουραίους, η παρουσία διπροπιονικής βεκλομεθαζόνης σε υψηλές δόσεις στο συνδυασμό σχετίστηκε με μειωμένη γονιμότητα των θηλυκών και εμβρυοτοξικότητα (βλ. παράγραφο 5.3).

4.7 Επιδράσεις στην ικανότητα οδήγησης και χειρισμού μηχανημάτων

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

4.8 Ανεπιθύμητες ενέργειες

Καθώς το Breair περιέχει διπροπιονική βεκλομεθαζόνη και διυδρική φουμαρική φορμοτερόλη, μπορεί να αναμένεται ο τύπος και η βαρύτητα των ανεπιθύμητων ενεργειών που σχετίζονται με κάθε μία από αυτές τις ουσίες. Δεν υπάρχει καμία επίπτωση επιπρόσθετων ανεπιθύμητων ενεργειών κατά τη συγχορήγηση των δύο ουσιών. Οι ανεπιθύμητες ενέργειες που έχουν συσχετισθεί με τη διπροπιονική βεκλομεθαζόνη και τη φορμοτερόλη που χορηγούνται είτε ως σταθερός συνδυασμός (Breair) είτε ως μεμονωμένες δραστικές ουσίες, αναφέρονται πιο κάτω, ταξινομημένες ανά κατηγορία οργανικού συστήματος.

Οι συχνότητες ορίζονται ως:

πολύ συχνές ($\geq 1/10$), συχνές ($\geq 1/100$ και $< 1/10$), όχι συχνές ($\geq 1/1.000$ και $< 1/100$), σπάνιες ($\geq 1/10.000$, $< 1/1.000$) και πολύ σπάνιες ($\leq 1/10.000$), μη γνωστές (δεν μπορούν να εκτιμηθούν από τα διαθέσιμα δεδομένα).

Οι συχνές και όχι συχνές ανεπιθύμητες ενέργειες προήλθαν από κλινικές δοκιμές σε ασθενείς με άσθμα και ΧΑΠ.

Κατηγορία Οργανικού Συστήματος	Ανεπιθύμητη Ενέργεια	Συχνότητα
Λοιμώξεις και Παρασιτώσεις	Φαρυγγίτιδα, καντιντίαση του στόματος	Συχνές
	Γρίπη, μυκητιασική λοίμωξη του στόματος, καντιντίαση του	Όχι συχνές

	στοματοφάρυγγα, καντιντίαση του οισοφάγου, αιδοιοκολπική καντιντίαση, γαστρεντερίτιδα, παραρρινοκολπίτιδα, ρινίτιδα, πνευμονία *	
Διαταραχές του αιμοποιητικού και του λεμφικού συστήματος	Κοκκιοκυτταροπενία	Όχι συχνές
	Θρομβοπενία	Πολύ σπάνιες
Διαταραχές του ανοσοποιητικού συστήματος	Αλλεργική δερματίτιδα	Όχι συχνές
	Αντιδράσεις υπερευαισθησίας, συμπεριλαμβανομένων του ερυθήματος, του οιδήματος των χειλιών, του προσώπου, των οφθαλμών και του φάρυγγα	Πολύ σπάνιες
Διαταραχές του ενδοκρινικού συστήματος	Καταστολή των επινεφριδίων	Πολύ σπάνιες
Διαταραχές του μεταβολισμού και της θρέψης	Υποκαλιαιμία, υπεργλυκαιμία	Όχι συχνές
Ψυχιατρικές διαταραχές	Ανησυχία	Όχι συχνές
	Ψυχοκινητική υπερδραστηριότητα, διαταραχές ύπνου, άγχος, κατάθλιψη, επιθετικότητα, διαταραχές στη συμπεριφορά (κυρίως στα παιδιά)	Μη γνωστές
Διαταραχές του νευρικού συστήματος	Κεφαλαλγία	Συχνές
	Τρόμος, ζάλη	Όχι συχνές
Οφθαλμικές διαταραχές	Γλαύκωμα, καταρράκτης	Πολύ σπάνιες
	Όραση, θολή (βλέπε επίσης παράγραφο 4.4)	Μη γνωστές
Διαταραχές του ωτός και του λαβυρίνθου	Ωτοσαλιγγίτιδα	Όχι συχνές
Καρδιακές διαταραχές	Αίσθημα παλμών, διορθωμένο διάστημα QT παρατεταμένο στο ηλεκτροκαρδιογράφημα, ηλεκτροκαρδιογραφικές αλλοιώσεις, ταχυκαρδία, ταχυαρρυθμία, κολπική μαρμαρυγή*	Όχι συχνές
	Κοιλιακές έκτακτες συστολές, στηθάγχη	Σπάνιες

Αγγειακές διαταραχές	Υπεραιμία, έξαψη	Όχι συχνές
Διαταραχές του αναπνευστικού συστήματος, του θώρακα και του μεσοθωράκιου	Δυσφωνία	Συχνές
	Βήχας, παραγωγικός βήχας, ερεθισμός του λαιμού, ασθματική κρίση, ερύθημα του φάρυγγα	Όχι συχνές
	Παράδοξος βρογχόσπασμος	Σπάνιες
	Δύσπνοια, παροξύνσεις του άσθματος	Πολύ σπάνιες
Διαταραχές του γαστρεντερικού	Διάρροια, ξηροστομία, δυσπεψία, δυσφαγία, αίσθημα καύσου στα χείλη, ναυτία, δυσγευσία	Όχι συχνές
Διαταραχές του δέρματος και του υποδόριου ιστού	Κνησμός, εξάνθημα, υπεριδρωσία, κνίδωση	Όχι συχνές
	Αγγειοοίδημα	Σπάνιες
Διαταραχές του μυοσκελετικού συστήματος και του συνδετικού ιστού	Μυϊκοί σπασμοί, μυαλγία	Όχι συχνές
	Καθυστέρηση της ανάπτυξης σε παιδιά και εφήβους	Πολύ σπάνιες
Διαταραχές των νεφρών και των ουροφόρων οδών	Νεφρίτιδα	Σπάνιες
Γενικές διαταραχές και καταστάσεις της οδού χορήγησης	Οίδημα περιφερικό	Πολύ σπάνιες
Παρακλινικές εξετάσεις	Επίπεδα C-αντιδρώσας πρωτεΐνης αυξημένα, αριθμός αιμοπεταλίων αυξημένος, επίπεδα ελεύθερων λιπαρών οξέων αυξημένα, ινσουλίνη αίματος αυξημένη, κετονικά σώματα αίματος αυξημένα, κορτιζόλη αίματος μειωμένη*	Όχι συχνές
	Αρτηριακή πίεση αυξημένη	Όχι συχνές
	Αρτηριακή πίεση μειωμένη	Σπάνιες
	Οστική πυκνότητα μειωμένη	Πολύ σπάνιες

*ένα σχετιζόμενο μη σοβαρό περιστατικό πνευμονίας αναφέρθηκε από ασθενή που λάμβανε αγωγή συνδυασμού διπροπιονικής βεκλομεθαζόνης και διυδρικής φουμαρικής φορμοτερόλης 100/6 σε μια βασική κλινική μελέτη σε ασθενείς με ΧΑΠ. Άλλες ανεπιθύμητες αντιδράσεις που παρατηρήθηκαν με το συνδυασμό διπροπιονικής βεκλομεθαζόνης και διυδρικής φουμαρικής φορμοτερόλης 100/6 σε κλινικές μελέτες σε ΧΑΠ ήταν: ελάττωση της κορτιζόλης του πλάσματος και κοιλιακή μαρμαρυγή.

Όπως και με άλλες εισπνεόμενες θεραπείες, μπορεί να εμφανιστεί παράδοξος βρογχόσπασμος (βλέπε παράγραφο 4.4 Ειδικές Προειδοποιήσεις και Προφυλάξεις κατά τη Χρήση).

Μεταξύ των ανεπιθύμητων ενεργειών που παρατηρήθηκαν, εκείνες που συνήθως σχετίζονται με τη φορμοτερόλη είναι: υποκαλιαμία, κεφαλαλγία, τρόμος, αίσθημα παλμών, βήχας, μυϊκοί σπασμοί και επιμήκυνση του διαστήματος QTc.

Οι ανεπιθύμητες ενέργειες που συνήθως σχετίζονται με τη διπροπιονική βεκλομεθαζόνη είναι: μυκητιασικές λοιμώξεις της στοματικής κοιλότητας, καντιντίαση του στόματος, δυσφωνία και ερεθισμός του λαιμού.

Η δυσφωνία και η καντιντίαση μπορεί να ανακουφιστούν με γαργάρες ή ξέπλυμα του στόματος με νερό ή με βούρτσισμα των δοντιών μετά τη χρήση του προϊόντος. Η συμπτωματική καντιντίαση μπορεί να αντιμετωπιστεί με τοπική αντιμυκητιασική θεραπεία ενώ συνεχίζεται η θεραπεία με το Breair.

Οι συστηματικές επιδράσεις των εισπνεόμενων κορτικοστεροειδών (π.χ. διπροπιονική βεκλομεθαζόνη) μπορεί να εμφανιστούν ιδιαίτερα όταν αυτά χορηγούνται σε υψηλές δόσεις που έχουν συνταγογραφηθεί για παρατεταμένες χρονικές περιόδους. Αυτές οι επιδράσεις μπορεί να περιλαμβάνουν επινεφριδιακή καταστολή, μείωση της οστικής πυκνότητας, καθυστέρηση της ανάπτυξης σε παιδιά και εφήβους, καταρράκτη και γλαύκωμα (βλέπε επίσης παράγραφο 4.4).

Μπορεί επίσης να εμφανιστούν αντιδράσεις υπερευαισθησίας συμπεριλαμβανομένων του εξανθήματος, της κνίδωσης, του κνησμού, του ερυθήματος και του οιδήματος των οφθαλμών, του προσώπου, των χειλιών και του φάρυγγα.

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 μέσω του εθνικού συστήματος αναφοράς:

Εθνικός Οργανισμός Φαρμάκων

Μεσογείων 284

15562 Χολαργός, Αθήνα

Τηλ: 213 2040337

Ιστότοπος: <http://www.eof.gr>

<http://www.kitrinikarta.gr>

4.9 Υπερδοσολογία

Εισπνεόμενες δόσεις έως και δώδεκα αθροιστικών ψεκασμών συνδυασμού διπροπιονικής βεκλομεθαζόνης και διυδρικής φουμαρικής φορμοτερόλης 100/6 μικρογραμμάρια (συνολική ποσότητα διπροπιονικής βεκλομεθαζόνης 1200 μικρογραμμάρια, φορμοτερόλης 72 μικρογραμμάρια) έχουν μελετηθεί σε ασθματικούς ασθενείς. Οι αθροιστικές θεραπείες δεν

προκάλεσαν παθολογικές επιδράσεις στα ζωτικά σημεία και δεν παρατηρήθηκαν ούτε σοβαρές ούτε σημαντικές ανεπιθύμητες ενέργειες.

Υπερβολικές δόσεις φορμοτερόλης ενδέχεται να οδηγήσουν σε επιδράσεις που είναι συνήθεις για τους β₂-αδρενεργικούς αγωνιστές: ναυτία, έμετος, κεφαλαλγία, τρόμος, υπνηλία, αίσθημα παλμών, ταχυκαρδία, κοιλιακές αρρυθμίες, επιμήκυνση του διαστήματος QTc, μεταβολική οξέωση, υποκαλιαιμία, υπεργλυκαιμία.

Σε περίπτωση υπερδοσολογίας με φορμοτερόλη, ενδείκνυται η χορήγηση υποστηρικτικής και συμπτωματικής θεραπείας. Τα σοβαρά περιστατικά θα πρέπει να νοσηλεύονται. Μπορεί να εξεταστεί η χρήση καρδιοεκλεκτικών β-αδρενεργικών αποκλειστών, αλλά μόνο με εξαιρετική προσοχή, καθώς η χρήση β-αδρενεργικών αποκλειστών μπορεί να προκαλέσει βρογχόσπασμο. Θα πρέπει να παρακολουθούνται τα επίπεδα καλίου στον ορό.

Η οξεία εισπνοή δόσεων διπροπιονικής βεκλομεθαζόνης μεγαλύτερων από τις συνιστώμενες μπορεί να οδηγήσει σε παροδική καταστολή της επινεφριδιακής λειτουργίας. Η περίπτωση αυτή δεν απαιτεί επείγουσα δράση καθώς η επινεφριδιακή λειτουργία επανέρχεται εντός ολίγων ημερών, όπως επιβεβαιώνεται από τις μετρήσεις κορτιζόλης στο πλάσμα. Σε αυτούς τους ασθενείς, η θεραπεία θα πρέπει να συνεχίζεται με μία δόση επαρκή για τον έλεγχο του άσθματος.

Χρόνια υπερδοσολογία εισπνεόμενης διπροπιονικής βεκλομεθαζόνης: κίνδυνος επινεφριδιακής καταστολής (βλέπε παράγραφο 4.4). Μπορεί να είναι απαραίτητη η παρακολούθηση της επινεφριδιακής εφεδρείας. Η θεραπεία θα πρέπει να συνεχίζεται με μία δόση επαρκή για τον έλεγχο του άσθματος.

5. ΦΑΡΜΑΚΟΛΟΓΙΚΕΣ ΙΔΙΟΤΗΤΕΣ

5.1 Φαρμακοδυναμικές ιδιότητες

Φαρμακοθεραπευτική κατηγορία: Φάρμακα για τις αποφρακτικές παθήσεις των αεροφόρων οδών - Αδρενεργικά, Εισπνεόμενα.

Κωδικός ATC: R03 AK08

Μηχανισμός δράσης και φαρμακοδυναμικές επιδράσεις

Το Breaiv περιέχει διπροπιονική βεκλομεθαζόνη και φορμοτερόλη. Αυτές οι δύο δραστικές ουσίες έχουν διαφορετικούς τρόπους δράσης. Όπως και με άλλους συνδυασμούς εισπνεόμενων κορτικοστεροειδών και β₂-αγωνιστών, παρατηρούνται αθροιστικές επιδράσεις σε σχέση με τη μείωση των παροξύνσεων του άσθματος.

Διπροπιονική βεκλομεθαζόνη

Η διπροπιονική βεκλομεθαζόνη που χορηγείται μέσω εισπνοών στις συνιστώμενες δόσεις επιδεικνύει γλυκοκορτικοειδική αντιφλεγμονώδη δράση στους πνεύμονες, έχοντας ως αποτέλεσμα τη μείωση των συμπτωμάτων και των παροξύνσεων του άσθματος με λιγότερες ανεπιθύμητες ενέργειες από τη συστηματική χορήγηση κορτικοστεροειδών.

Φορμοτερόλη

Η φορμοτερόλη είναι ένας εκλεκτικός β₂-αδρενεργικός αγωνιστής που προκαλεί χαλάρωση των λείων μυϊκών ινών των βρόγχων σε ασθενείς με αναστρέψιμη απόφραξη των αεραγωγών. Η βρογχοδιασταλτική επίδραση εμφανίζεται ταχέως, εντός 1-3 λεπτών μετά την εισπνοή και έχει διάρκεια 12 ωρών μετά από τη χορήγηση μίας δόσης.

Κλινική αποτελεσματικότητα και ασφάλεια του συνδυασμού διπροπιονικής βεκλομεθαζόνης και φορμοτερόλης

Σε κλινικές μελέτες σε ενήλικες, η προσθήκη φορμοτερόλης στη διπροπιονική βεκλομεθαζόνη βελτίωσε τα συμπτώματα του άσθματος και την πνευμονική λειτουργία, και μείωσε τις παροξύνσεις.

Σε μία μελέτη 24 εβδομάδων, η επίδραση του σταθερού συνδυασμού 100/6 HFA στην πνευμονική λειτουργία ήταν τουλάχιστον ισοδύναμη με εκείνη του ελεύθερου συνδυασμού διπροπιονικής βεκλομεθαζόνης και φορμοτερόλης, και υπερέβαινε εκείνη της διπροπιονικής βεκλομεθαζόνης χορηγούμενης ως μονοθεραπείας.

Σε μια βασική μελέτη 12 εβδομάδων εκτιμήθηκε η αποτελεσματικότητα στην πνευμονική λειτουργία του σταθερού συνδυασμού διπροπιονικής βεκλομεθαζόνης και φορμοτερόλης 200/ 6 HFA, 2 εισπνοές δύο φορές την ημέρα, σε σύγκριση με τη μονοθεραπεία διπροπιονικής βεκλομεθαζόνης σε ασθματικούς ασθενείς που δεν ελέγχονται επαρκώς με τη προηγούμενη αγωγή (υψηλή δόση ICS ή μέση δόση συνδυασμών ICS + LABAs). Η μελέτη κατέδειξε την ανωτερότητα του σταθερού συνδυασμού διπροπιονικής βεκλομεθαζόνης και φορμοτερόλης 200 /6 HFA έναντι της θεραπείας με διπροπιονική βεκλομεθαζόνη HFA, όσον αφορά στην μεταβολή της προ της δόσεως μέσης πρωινής μέγιστης εκπνευστικής ροής (Peak Expiratory Flow = PEF) από την αρχική τιμή (προσαρμοσμένη μέση διαφορά 18,53 L).

Σε μια 24 εβδομάδων βασική μελέτη, το προφίλ ασφάλειας του σταθερού συνδυασμού διπροπιονικής βεκλομεθαζόνης και φορμοτερόλης 200/ 6 HFA, 2 εισπνοές δύο φορές την ημέρα, ήταν συγκρίσιμο με εκείνο του ήδη εγκεκριμένου σταθερού συνδυασμού (φλουτικαζόνη / σαλμετερόλη 500/50, 1 εισπνοή δύο φορές την ημέρα). Δεν παρατηρήθηκε κλινικά σημαντική επίδραση με το σταθερό συνδυασμό διπροπιονικής βεκλομεθαζόνης και φορμοτερόλης 200/6 HFA στον άξονα υποθαλάμου-υπόφυσης (HPA) μετά από 6 μήνες θεραπείας. Η μελέτη κατέδειξε ότι τόσο ο σταθερός συνδυασμός διπροπιονικής βεκλομεθαζόνης και φορμοτερόλης 200/6 όσο και ο εγκεκριμένος σταθερός συνδυασμός δεν ήταν ανώτερα της μονοθεραπείας με μη μικροσωματιδιακή διπροπιονική βεκλομεθαζόνη (2.000 μg/ημέρα) στη μεταβολή του προ της

δόσεως πρωινού FEV₁ (Forced Expiratory Volume = ταχέως εκπνεόμενος όγκος αέρα) και στο ποσοστό των ημερών χωρίς συμπτώματα άσθματος.

5.2 Φαρμακοκινητικές ιδιότητες

Η συστηματική έκθεση στις δραστικές ουσίες διπροπιονική βεκλομεθαζόνη και φορμοτερόλη στον σταθερό συνδυασμό έχει συγκριθεί με εκείνη στα μεμονωμένα συστατικά.

Σε μία μελέτη φαρμακοκινητικής που διεξήχθη σε υγιή άτομα που έλαβαν θεραπεία με μία εφάπαξ δόση του σταθερού συνδυασμού (4 ψεκασμοί των 100/6 μικρογραμμάτων) ή μία εφάπαξ δόση διπροπιονικής βεκλομεθαζόνης CFC (4 ψεκασμοί των 250 μικρογραμμάτων) και φορμοτερόλης HFA (4 ψεκασμοί των 6 μικρογραμμάτων), το εμβαδόν κάτω από την καμπύλη (AUC = Area Under the Curve) του κύριου δραστικού μεταβολίτη της διπροπιονικής βεκλομεθαζόνης (17-μονοπροπιονική βεκλομεθαζόνη) και η μέγιστη συγκέντρωσή του στο πλάσμα ήταν αντίστοιχα, 35% και 19% χαμηλότερες με τον σταθερό συνδυασμό σε σύγκριση με το σκεύασμα μη μικρομερών σωματιδίων διπροπιονικής βεκλομεθαζόνης CFC. Αντίθετα, ο ρυθμός απορρόφησης ήταν πιο γρήγορος (0,5 έναντι 2 ωρών) με τον σταθερό συνδυασμό σε σύγκριση με τη μονοθεραπεία με το σκεύασμα μη μικρομερών σωματιδίων διπροπιονικής βεκλομεθαζόνης CFC.

Για τη φορμοτερόλη, η μέγιστη συγκέντρωση στο πλάσμα ήταν παρόμοια μετά τη χορήγηση του σταθερού ή του αυτοσχέδιου συνδυασμού και η συστηματική έκθεση ήταν ελαφρώς μεγαλύτερη μετά τη χορήγηση του σταθερού συνδυασμού σε σχέση με τον αυτοσχέδιο συνδυασμό.

Δεν υπήρξαν ενδείξεις φαρμακοκινητικών ή φαρμακοδυναμικών (συστηματικών) αλληλεπιδράσεων μεταξύ της διπροπιονικής βεκλομεθαζόνης και της φορμοτερόλης.

Μια μελέτη φαρμακοκινητικής που διεξήχθη σε υγιείς εθελοντές με χρήση ενεργού άνθρακα αποκλεισμού κατέδειξε πως η πνευμονική βιοδιαθεσιμότητα της 17-μονοπροπιονικής βεκλομεθαζόνης για τη φαρμακοτεχνική μορφή του σταθερού συνδυασμού 200/6 είναι ανάλογη με τη δόση σε σύγκριση με την περιεκτικότητα 100/6 ως προς την AUC μόνο (η μέση αναλογία της συστηματικής βιοδιαθεσιμότητας μεταξύ της φαρμακοτεχνικής μορφής 200/6 και της περιεκτικότητας 100/6 ισοδυναμεί με 91,63 (90% διάστημα εμπιστοσύνης: 83,79, 100,20). Για τη φουμαρική φορμοτερόλη η μέση αναλογία συστηματικής βιοδιαθεσιμότητας μεταξύ της φαρμακοτεχνικής μορφής 200/6 και της περιεκτικότητας 100/6 ισοδυναμεί με 86,15 (90% διάστημα εμπιστοσύνης: 75,94, 97,74).

Σε μια άλλη μελέτη φαρμακοκινητικής που διεξήχθη σε υγιείς εθελοντές χωρίς άνθρακα αποκλεισμού, η συστηματική έκθεση της 17-μονοπροπιονικής βεκλομεθαζόνης στη φαρμακοτεχνική μορφή του σταθερού συνδυασμού 200/6 φάνηκε ανάλογη της δόσης σε σύγκριση με εκείνη της περιεκτικότητας των 100/6 (η μέση αναλογία της συστηματικής βιοδιαθεσιμότητας μεταξύ της φαρμακοτεχνικής μορφής 200/6 και της περιεκτικότητας 100/6 ισοδυναμεί με 89,2 (90% διάστημα εμπιστοσύνης: μεταξύ 79,8, 99,7). Η συνολική συστηματική έκθεση της φουμαρικής φορμοτερόλης δεν μεταβλήθηκε (η μέση αναλογία της συστηματικής

βιοδιαθεσιμότητας μεταξύ της φαρμακοτεχνικής μορφής 200/6 και της περιεκτικότητας 100/6 ισοδυναμεί με 102,2 (με διάστημα εμπιστοσύνης 90%: μεταξύ 90,4, 115,5).

Η χορήγηση του σταθερού συνδυασμού 200/6 με τη χρήση του αεροθαλάμου AeroChamber Plus® αύξησε την εναπόθεση στους πνεύμονες, του ενεργού μεταβολίτη της διπροπιονικής βεκλομεθαζόνης, της 17-μονοπροπιονικής βεκλομεθαζόνης, και της φορμοτερόλης σε υγιείς εθελοντές, κατά 25% και 32% αντίστοιχα, ενώ η συνολική συστηματική έκθεση ελαττώθηκε ελαφρώς για τη 17-μονοπροπιονική βεκλομεθαζόνη (κατά 17%) και για τη φορμοτερόλη (κατά 17%) και αυξήθηκε για την αμετάβλητη διπροπιονική βεκλομεθαζόνη (κατά 54%).

Διπροπιονική βεκλομεθαζόνη

Η διπροπιονική βεκλομεθαζόνη είναι ένα προ-φάρμακο με ασθενή συγγένεια σύνδεσης με τους υποδοχείς των γλυκοκορτικοειδών, το οποίο υδρολύεται μέσω των ενζύμων εστεράσες σε ένα δραστικό μεταβολίτη, τη 17-μονοπροπιονική βεκλομεθαζόνη, η οποία έχει μία περισσότερο ισχυρή τοπική αντιφλεγμονώδη δραστηριότητα σε σύγκριση με το προ-φάρμακο της διπροπιονικής βεκλομεθαζόνης.

Απορρόφηση, κατανομή και βιομετασχηματισμός

Η εισπνεόμενη διπροπιονική βεκλομεθαζόνη απορροφάται ταχέως από τους πνεύμονες. Πριν την απορρόφηση υφίσταται εκτεταμένη μετατροπή στον ενεργό μεταβολίτη της μονοπροπιονικής-17-βεκλομεθαζόνης από τα ένζυμα εστεράσες που ανευρίσκονται στους περισσότερους ιστούς. Η συστηματική διαθεσιμότητα του δραστικού μεταβολίτη προέρχεται από τους πνεύμονες (36%) και από τη γαστρεντερική απορρόφηση της δόσης που καταπίνεται. Η βιοδιαθεσιμότητα της δόσης της διπροπιονικής βεκλομεθαζόνης που καταπίνεται είναι αμελητέα, ωστόσο η προ-συστηματική μετατροπή σε 17-μονοπροπιονική βεκλομεθαζόνη έχει ως αποτέλεσμα 41% της δόσης να απορροφάται ως ο δραστικός μεταβολίτης.

Σημειώνεται μία κατά προσέγγιση γραμμική αύξηση της συστηματικής έκθεσης με την αύξηση της εισπνεόμενης δόσης.

Η απόλυτη βιοδιαθεσιμότητα μετά την εισπνοή είναι περίπου 2% και 62% της ονομαστικής δόσης για την αμετάβλητη διπροπιονική βεκλομεθαζόνη και τη 17-μονοπροπιονική βεκλομεθαζόνη, αντίστοιχα.

Μετά την ενδοφλέβια δοσολογία, η κατανομή της διπροπιονικής βεκλομεθαζόνης και του δραστικού της μεταβολίτη χαρακτηρίζονται από υψηλή κάθαρση στο πλάσμα (150 και 120 L/h αντίστοιχα), με έναν μικρό όγκο κατανομής σε σταθεροποιημένη κατάσταση για τη διπροπιονική βεκλομεθαζόνη (20 L) και μεγαλύτερη κατανομή στους ιστούς για το δραστικό της μεταβολίτη (424 L).

Η σύνδεση με τις πρωτεΐνες του πλάσματος είναι μετρίως υψηλή.

Αποβολή

Η απέκκριση στα κόπρανα αποτελεί την κύρια οδό απέκκρισης της διπροπιονικής βεκλομεθαζόνης, κυρίως με τη μορφή πολικών μεταβολιτών. Η νεφρική απέκκριση της διπροπιονικής βεκλομεθαζόνης και των μεταβολιτών της είναι αμελητέα. Οι χρόνοι ημίσειας ζωής της τελικής απέκκρισης είναι 0,5 ώρες και 2,7 ώρες για τη διπροπιονική βεκλομεθαζόνη και τη 17-μονοπροπιονική βεκλομεθαζόνη αντίστοιχα.

Ειδικοί πληθυσμοί

Η φαρμακοκινητική της διπροπιονικής βεκλομεθαζόνης σε ασθενείς με νεφρική ή ηπατική δυσλειτουργία δεν έχει μελετηθεί. Εν τούτοις, καθώς η διπροπιονική βεκλομεθαζόνη υπόκειται σε πολύ γρήγορο μεταβολισμό μέσω των ενζύμων εστεράσες που ανευρίσκονται στο εντερικό υγρό, τον ορό, τους πνεύμονες και το ήπαρ, που οδηγεί στη δημιουργία των περισσότερων πολικών προϊόντων 21-μονοπροπιονική βεκλομεθαζόνη, 17-μονοπροπιονική βεκλομεθαζόνη και βεκλομεθαζόνη, η ηπατική δυσλειτουργία δεν αναμένεται να τροποποιήσει το φαρμακοκινητικό προφίλ και το προφίλ ασφαλείας της διπροπιονικής βεκλομεθαζόνης.

Καθώς η διπροπιονική βεκλομεθαζόνη ή οι μεταβολίτες της δεν ανιχνεύονται στα ούρα, μία αύξηση της συστηματικής έκθεσης δεν αναμένεται σε ασθενείς με νεφρική δυσλειτουργία.

Φορμοτερόλη

Απορρόφηση και κατανομή

Μετά την εισπνοή, η φορμοτερόλη απορροφάται τόσο από τους πνεύμονες όσο και από τη γαστρεντερική οδό. Το κλάσμα μίας εισπνεόμενης δόσης που καταπίνεται μετά από τη χορήγηση με μία δοσιμετρική συσκευή εισπνοής (MDI) μπορεί να ποικίλλει μεταξύ 60% και 90%. Τουλάχιστον 65% του κλάσματος που καταπίνεται, απορροφάται από τη γαστρεντερική οδό. Οι μέγιστες συγκεντρώσεις του αμετάβλητου φαρμάκου στο πλάσμα εμφανίζονται εντός 0,5 έως 1 ώρας μετά από την από του στόματος χορήγηση. Η σύνδεση της φορμοτερόλης με τις πρωτεΐνες του πλάσματος είναι 61-64% και το 34% συνδέεται με τη λευκωματίνη. Δεν σημειώθηκε κορεσμός της σύνδεσης εντός του εύρους των συγκεντρώσεων που επετεύχθησαν με τις θεραπευτικές δόσεις. Ο χρόνος ημίσειας ζωής απέκκρισης που προσδιορίζεται μετά την από του στόματος χορήγηση είναι 2-3 ώρες. Η απορρόφηση της φορμοτερόλης είναι γραμμική μετά από εισπνοή 12 έως 96 μg φουμαρικής φορμοτερόλης.

Βιομετασχηματισμός

Η φορμοτερόλη μεταβολίζεται σε μεγάλο βαθμό και η κύρια οδός ενέχει την άμεση σύζευξη με τη φαινολική ομάδα υδροξυλίου. Το σύμπλοκο γλυκουρονιδίου-οξέος είναι αδρανές. Η δεύτερη μείζονα οδός ενέχει την Ο-απομεθυλίωση ακολουθούμενη από σύζευξη με τη φαινολική 2'-υδροξυλο-ομάδα. Τα ισοένζυμα CYP2D6, CYP2C19 και CYP2C9 του κυτοχρώματος P450 ενέχονται στην Ο-απομεθυλίωση της φορμοτερόλης. Το ήπαρ φαίνεται ότι αποτελεί την κύρια θέση μεταβολισμού. Η φορμοτερόλη δεν αναστέλλει τα ένζυμα του CYP450 σε θεραπευτικά σχετικές συγκεντρώσεις.

Αποβολή

Η αθροιστική απέκκριση της φορμοτερόλης στα ούρα μετά από μία εφάπαξ εισπνοή από μία συσκευή εισπνοής ξηράς κόνεως αυξήθηκε γραμμικά στο δοσολογικό εύρος των 12-96 μg. Κατά μέσο όρο, το 8% και 25% της δόσης απεκκρίνεται ως αμετάβλητη και ολική φορμοτερόλη, αντίστοιχα. Βάσει των συγκεντρώσεων στο πλάσμα που έχουν μετρηθεί μετά από εισπνοή μίας εφάπαξ δόσης 120 μg από 12 υγιείς συμμετέχοντες, ο μέσος χρόνος ημίσειας ζωής της τελικής απέκκρισης υπολογίστηκε ότι είναι 10 ώρες. Τα (R,R-) και (S,S-) εναντιομερή αντιστοιχούσαν σε περίπου 40% και 60% του αμετάβλητου φαρμάκου που απεκκρίθηκε στα ούρα, αντίστοιχα. Η σχετική αναλογία των δύο εναντιομερών παρέμεινε σταθερή εντός του δοσολογικού εύρους που μελετήθηκε, και δεν υπήρξαν ενδείξεις σχετικής συσσώρευσης ενός εναντιομερούς έναντι του άλλου μετά από επαναλαμβανόμενες δόσεις.

Μετά από του στόματος χορήγηση (40 έως 80 μg), το 6% έως 10% της δόσης ανακτήθηκε στα ούρα ως αμετάβλητο φάρμακο σε υγιείς συμμετέχοντες. Έως και 8% της δόσης ανακτήθηκε ως γλυκουρονίδιο.

Συνολικά το 67% μίας από του στόματος δόσης φορμοτερόλης απεκκρίθηκε στα ούρα (κυρίως ως μεταβολίτες) και το υπόλοιπο απεκκρίθηκε στα κόπρανα. Η νεφρική κάθαρση της φορμοτερόλης είναι 150 ml/λεπτό.

Ειδικοί πληθυσμοί

Ηπατική/Νεφρική δυσλειτουργία: η φαρμακοκινητική της φορμοτερόλης δεν έχει μελετηθεί σε ασθενείς με ηπατική ή νεφρική δυσλειτουργία. Όμως καθώς η φορμοτερόλη απεκκρίνεται πρωτίστως μέσω ηπατικού μεταβολισμού, μπορεί να αναμένεται αυξημένη έκθεση στους ασθενείς με σοβαρή ηπατική κίρρωση.

5.3. Προκλινικά δεδομένα για την ασφάλεια

Η τοξικότητα που έχει παρατηρηθεί σε μελέτες σε πειραματόζωα με διπροπιονική βεκλομεθαζόνη και φορμοτερόλη, χορηγούμενων σε συνδυασμό ή ξεχωριστά, συνίσταται κυρίως σε επιδράσεις σχετιζόμενες με υπερβολική φαρμακολογική δράση. Σχετίζονται με την ανοσοκατασταλτική δράση της διπροπιονικής βεκλομεθαζόνης και με τις γνωστές καρδιαγγειακές επιδράσεις της φορμοτερόλης που είναι εμφανείς κυρίως σε σκύλους. Δεν παρατηρήθηκε ούτε αύξηση της τοξικότητας ούτε και εμφάνιση μη αναμενόμενων ευρημάτων με τη χορήγηση του συνδυασμού.

Μελέτες αναπαραγωγής σε επίμυες κατέδειξαν δοσο-εξαρτώμενες επιδράσεις. Ο συνδυασμός σχετίστηκε με μειωμένη γονιμότητα σε θηλυκά ζώα και εμβρυοτοξικότητα. Υψηλές δόσεις κορτικοστεροειδών σε κυοφορούντα ζώα είναι γνωστό ότι προκαλούν ανωμαλίες στην εμβρυϊκή ανάπτυξη, συμπεριλαμβανομένων της χειλο-υπερωιοσχιστίας και της καθυστέρησης της ενδομήτριας ανάπτυξης του εμβρύου, και είναι πιθανό ότι οι δράσεις που παρατηρήθηκαν με τον συνδυασμό διπροπιονικής βεκλομεθαζόνης/φορμοτερόλης οφείλονταν στην διπροπιονική βεκλομεθαζόνη. Αυτές οι δράσεις σημειώθηκαν μόνο με υψηλή συστηματική έκθεση στον δραστικό μεταβολίτη 17-μονοπροπιονική βεκλομεθαζόνη (200 φορές τα αναμενόμενα επίπεδα στο πλάσμα των ασθενών). Επιπροσθέτως, σε μελέτες σε πειραματόζωα παρατηρήθηκαν

αυξημένη διάρκεια κυοφορίας και τοκετού, μία δράση που οφείλεται στις γνωστές τοκολυτικές δράσεις των β₂-συμπαθητικομιμητικών.

Αυτές οι επιδράσεις σημειώθηκαν όταν τα επίπεδα φορμοτερόλης στο μητρικό πλάσμα ήταν κατώτερα από τα επίπεδα που αναμένονται σε ασθενείς που λαμβάνουν διπροπιονική βεκλομεθαζόνη και φορμοτερόλη.

Μελέτες γονοτοξικότητας που διεξήχθησαν με έναν συνδυασμό διπροπιονικής βεκλομεθαζόνης/φορμοτερόλης δεν υποδηλώνουν μεταλλαξιγόνο δυναμικό. Δεν έχουν διεξαχθεί μελέτες καρκινογένεσης με τον προτεινόμενο συνδυασμό. Ωστόσο, δεδομένα από πειραματόζωα που αναφέρθηκαν για τα μεμονωμένα συστατικά δεν υποδηλώνουν κανέναν δυνητικό κίνδυνο καρκινογένεσης στον άνθρωπο.

Προκλινικά δεδομένα σε σχέση με το ελεύθερο-CFC προωθητικό νορφλουράνιο (HFA-134a) δεν αποκαλύπτουν ιδιαίτερο κίνδυνο για τον άνθρωπο με βάση τις συμβατικές μελέτες φαρμακολογικής ασφάλειας, τοξικότητας επαναλαμβανόμενων δόσεων, γονοτοξικότητας, ενδεχόμενης καρκινογόνου δράσης και τοξικότητας στην αναπαραγωγή.

6. ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΕΣ ΠΛΗΡΟΦΟΡΙΕΣ

6.1 Κατάλογος εκδόχων

Νορφλουράνιο (HFA-134a)
άνυδρη αιθανόλη
υδροχλωρικό οξύ, συμπυκνωμένο

6.2 Ασυμβατότητες

Δεν εφαρμόζεται.

6.3 Διάρκεια ζωής

21 μήνες.

6.4 Ιδιαίτερες προφυλάξεις κατά την φύλαξη του προϊόντος

Μονή συσκευασία 120 δόσεων ή 180 δόσεων

Πριν τη διάθεση στον ασθενή:

Φυλάσσετε σε ψυγείο (2-8°C) για ένα μέγιστο διάστημα 18 μηνών.

Μετά τη διάθεση:

Μη φυλάσσετε σε θερμοκρασία μεγαλύτερη των 25°C για ένα μέγιστο διάστημα 3 μηνών.

Διπλή ή τριπλή συσκευασία 120 δόσεων

Πριν τη χρήση:

Φυλάσσετε σε ψυγείο (2-8°C).

Μετά τη χρήση:

Μη φυλάσσετε σε θερμοκρασία μεγαλύτερη των 25°C για ένα μέγιστο διάστημα 3 μηνών.

Προειδοποίηση: Το δοχείο περιέχει υγρό υπό πίεση. Μην εκθέτετε σε θερμοκρασίες υψηλότερες από 50°C. Μην τρυπάτε το δοχείο.

6.5 Φύση και συστατικά του περιέκτη

Το διάλυμα για εισπνοή περιέχεται σε έναν υπό πίεση περιέκτη αλουμινίου, ο οποίος σφραγίζεται με δοσιμετρική βαλβίδα και προσαρμόζεται σε λευκό πλαστικό ενεργοποιητή πολυπροπυλενίου που φέρει ενσωματωμένο ένα μετρητή δόσης (συσκευασίες των 120 δόσεων) ή ένα δείκτη δόσης (συσκευασίες των 180 δόσεων) και επιστόμιο και παρέχεται με πράσινο πλαστικό καπάκι.

Κάθε συσκευασία περιέχει:

- 1 υπό πίεση περιέκτη (που παρέχει 120 ψεκασμούς) ή
- 2 υπό πίεση περιέκτες (που παρέχουν 120 ψεκασμούς έκαστος) ή
- 3 υπό πίεση περιέκτες (που παρέχουν 120 ψεκασμούς έκαστος) ή
- 1 υπό πίεση περιέκτη που παρέχει 180 ψεκασμούς.

Μπορεί να μη κυκλοφορούν όλες οι συσκευασίες.

6.6 Ιδιαίτερες προφυλάξεις απόρριψης και άλλος χειρισμός

Μονή συσκευασία που περιέχει 1 υπό πίεση περιέκτη με 120 ή 180 δόσεις

Για τα φαρμακεία:

Σημειώστε την ημερομηνία διάθεσης στον ασθενή πάνω στην αυτοκόλλητη ετικέτα στη συσκευασία και κολλήστε την ετικέτα στη συσκευή εισπνοής.

Βεβαιωθείτε ότι υφίσταται ένα χρονικό περιθώριο τουλάχιστον 3 μηνών μεταξύ της ημερομηνίας διάθεσης στον ασθενή και της ημερομηνίας λήξης που είναι τυπωμένη στη συσκευασία.

Διπλή ή τριπλή συσκευασία που περιέχει 2 ή 3 υπό πίεση περιέκτες με 120 δόσεις

Κάθε φορά που χρησιμοποιείτε μια συσκευή εισπνοής για πρώτη φορά εισαγάγετε την ημερομηνία πρώτης χρήσης στην αυτοκόλλητη ετικέτα στη συσκευασία και κολλήστε την ετικέτα στη συσκευή εισπνοής. Οι συσκευές εισπνοής δεν πρέπει να χρησιμοποιούνται μετά από 3 μήνες από

την πρώτη χρήση και ποτέ μην τη χρησιμοποιείτε μετά την ημερομηνία λήξης που αναφέρεται στο κουτί και στην ετικέτα. μετά το «ΛΗΞΗ».

Κάθε αχρησιμοποίητο φαρμακευτικό προϊόν ή υπόλειμμα θα 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
Salerno
ΙΤΑΛΙΑ
Tel. : +39 0898289111
Email: info@geneticspa.it

Τοπικός αντιπρόσωπος:
Hyalu-med ΕΠΕ
Γ. Παπανδρέου 159, 144 52 Μεταμόρφωση Αττικής
Ελλάδα
Τηλ: 210 281 8738

8. ΑΡΙΘΜΟΣ(ΟΙ) ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ

63055/28-05-2025

9. ΗΜΕΡΟΜΗΝΙΑ ΠΡΩΤΗΣ ΕΓΚΡΙΣΗΣ/ΑΝΑΝΕΩΣΗΣ ΤΗΣ ΑΔΕΙΑΣ

Ημερομηνία πρώτης έγκρισης: 28 Μαΐου 2025

10. ΗΜΕΡΟΜΗΝΙΑ ΑΝΑΘΕΩΡΗΣΗΣ ΤΟΥ ΚΕΙΜΕΝΟΥ

28-05-2025