

## ΠΕΡΙΛΗΨΗ ΧΑΡΑΚΤΗΡΙΣΤΙΚΩΝ ΠΡΟΪΟΝΤΩΝ

### 1. ΟΝΟΜΑΣΙΑ ΤΟΥ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΟΥ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ

**Biosonide 0,5 mg/2 ml εναιώρημα για εισπνοή με εκνεφωτή**  
**Biosonide 1 mg/2 ml εναιώρημα για εισπνοή με εκνεφωτή**

### 2. ΠΟΙΟΤΙΚΗ ΚΑΙ ΠΟΣΟΤΙΚΗ ΣΥΝΘΕΣΗ

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

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

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

### 3. ΦΑΡΜΑΚΟΤΕΧΝΙΚΗ ΜΟΡΦΗ

Εναιώρημα για εισπνοή με εκνεφωτή.

### 4. ΚΛΙΝΙΚΕΣ ΠΛΗΡΟΦΟΡΙΕΣ

#### 4.1 Θεραπευτικές ενδείξεις

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

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

#### 4.2 Δοσολογία και τρόπος χορήγησης

##### Δοσολογία

##### Άσθμα (ή ΧΑΠ)

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

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

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

### Έναρξη θεραπείας

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

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

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

### Δόση συντήρησης

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

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

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

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

### Οξεία λαρυγγοτραχειοβρογχίτιδα

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

### Κατανομή της δόσης και δυνατότητα ανάμιξης

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

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

### Έναρξη της δράσης

Μετά από τη χορήγηση του Budesonide εναιωρήματος για εισπνοή με εκνεφωτή, η αναπνευστική λειτουργία μπορεί να βελτιωθεί μέσα σε 3 ημέρες από την έναρξη της θεραπείας. Εν τούτοις, το μέγιστο θεραπευτικό αποτέλεσμα, μπορεί να επιτευχθεί σε 2 με 4 εβδομάδες ή περισσότερο μετά από την έναρξη της θεραπείας.

#### Ασθενείς μη εξαρτημένοι με από του στόματος χορηγούμενα κορτικοστεροειδή

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

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

#### Ασθενείς εξαρτημένοι με από του στόματος χορηγούμενα κορτικοστεροειδή

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

### **Τρόπος χορήγησης**

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

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

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

Είναι σημαντικό να συστηθεί στον ασθενή:

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

### 4.3 Αντενδείξεις

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

#### Τα κατωτέρω ισχύουν γενικώς για τα κορτικοειδή

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

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

### 4.4 Ειδικές προειδοποιήσεις και προφυλάξεις κατά τη χρήση

#### Εξαρτημένοι με από του στόματος χορηγούμενα κορτικοειδή ασθενείς

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

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

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

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

Ασθενείς στους οποίους απαιτείται υψηλής δόσης επείγουσα θεραπεία με κορτικοστεροειδή ή παρατεταμένη θεραπεία στην υψηλότερη συνιστώμενη δόση εισπνεόμενων κορτικοστεροειδών μπορεί επίσης να βρίσκονται σε κίνδυνο διαταραχής της λειτουργίας των επινεφριδίων. Αυτοί οι ασθενείς μπορεί να εμφανίσουν συμπτώματα και σημεία επινεφριδιακής ανεπάρκειας όταν υποβληθούν σε έντονο stress. Επιπρόσθετη κάλυψη με κορτικοστεροειδή από το στόμα θα πρέπει να ληφθεί υπόψη κατά τη διάρκεια περιόδων άγχους ή σε επιλεκτικές χειρουργικές επεμβάσεις. Αυτοί οι ασθενείς θα πρέπει να

καθοδηγούνται να αναφέρουν στους επαγγελματίες υγείας ότι λαμβάνουν στεροειδή σε περίπτωση ανάγκης. Η θεραπεία με επιπρόσθετα συστηματικά στεροειδή ή με το Bionotide δεν θα πρέπει να διακόπτεται απότομα.

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

#### Ηπατική δυσλειτουργία

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

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

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

#### Πνευμονία σε ασθενείς με ΧΑΠ

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

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

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

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

### Οπτική διαταραχή

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

### Παιδιατρικός πληθυσμός

#### *Επίδραση στην ανάπτυξη*

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

### Ασθενείς υπό ανοσοκατασταλτική θεραπεία

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

### Τα κατωτέρω ισχύουν γενικώς για τα κορτικοειδή

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

#### **4.5 Αλληλεπιδράσεις με άλλα φαρμακευτικά προϊόντα και άλλες μορφές αλληλεπίδρασης**

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

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

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

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

#### Παιδιατρικός πληθυσμός

Μελέτες αλληλεπιδράσεων έχουν διεξαχθεί μόνο σε ενήλικες.

#### Τα κατωτέρω ισχύουν γενικώς για τα κορτικοειδή

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

#### **4.6 Γονιμότητα, κύηση και γαλουχία**

##### Κύηση

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

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

#### Θηλασμός

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

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

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

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

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

#### **4.7 Επιδράσεις στην ικανότητα οδήγησης και χειρισμού μηχανημάτων**

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

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

#### **4.8 Ανεπιθύμητες ενέργειες**

Οι ακόλουθοι ορισμοί ισχύουν για τη συχνότητα των ανεπιθύμητων ενεργειών:

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

**Πίνακας Ανεπιθύμητων Ενεργειών κατά κατηγορία Οργανικού Συστήματος και Συχνότητα**

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

Διαταραχές του δέρματος και του υποδόριου ιστού	Σπάνιες	Μώλωπες
Διαταραχές του μυοσκελετικού συστήματος και του συνδετικού ιστού	Όχι συχνές	Μυϊκός σπασμός

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

\*\* Ανατρέξτε στον Παιδιατρικό πληθυσμό, παρακάτω

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

\*\*\*\*Σπάνια στον παιδιατρικό πληθυσμό

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

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

#### Περιγραφή επιλεγμένων ανεπιθύμητων ενεργειών

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

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

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

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

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

#### Παιδιατρικός πληθυσμός

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

#### Τα κατωτέρω ισχύουν γενικώς για τα κορτικοειδή

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

σακχαρώδη διαβήτη, αναστολή της φλοιοεπινεφριδικής λειτουργίας, συγκάλυψη οξείας χειρουργικής κοιλίας (αθόρυβη περιτονίτιδα σε περιπτώσεις διάτρησης).

#### Αναφορά πιθανολογούμενων ανεπιθύμητων ενεργειών

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

## **4.9 Υπερδοσολογία**

### Συμπτώματα

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

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

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

### Αντιμετώπιση

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

## **5. ΦΑΡΜΑΚΟΛΟΓΙΚΕΣ ΙΔΙΟΤΗΤΕΣ**

### **5.1 Φαρμακοδυναμικές ιδιότητες**

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

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

### Τοπική αντιφλεγμονώδης δράση

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

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

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

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

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

#### Έναρξη της δράσης

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

#### Αντιδραστικότητα αεραγωγών

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

#### Άσθμα προκαλούμενο από άσκηση

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

#### Παροξυσμοί άσθματος

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

#### Κλινική ασφάλεια

##### Επίδραση στη συγκέντρωση της κορτιζόλης στο πλάσμα

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

#### Σωματική ανάπτυξη

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

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

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

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

### Κλινική αποτελεσματικότητα

#### Παιδιατρικός πληθυσμός

##### Άσθμα

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

##### Οξεία λαρυγγοτραχειοβρογχίτιδα

Μια σειρά από μελέτες σε παιδιά με οξεία λαρυγγοτραχειοβρογχίτιδα έχουν συγκρίνει τη βουδεσονίδα σε μορφή εναιώρημα για εισπνοή με εκνεφωτή με εικονικό φάρμακο. Παραδείγματα αντιπροσωπευτικών μελετών για την αξιολόγηση της χρήσης της βουδεσονίδης σε μορφή εναιώρημα για εισπνοή με εκνεφωτή για τη θεραπεία παιδιών με οξεία λαρυγγοτραχειοβρογχίτιδα δίνονται παρακάτω.

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

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

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

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

## **5.2 Φαρμακοκινητικές ιδιότητες**

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

- όγκος πλήρωσης

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

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

#### Απορρόφηση

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

#### Κατανομή

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

#### Βιομετασχηματισμός

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

#### Αποβολή

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

#### Γραμμικότητα

Η κινητική της βουδεσονίδης είναι δόσοεξαρτώμενη στις κλινικά σημαντικές δόσεις.

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

#### Παιδιατρικός πληθυσμός

Η συστηματική κάθαρση της βουδεσονίδης είναι περίπου 0,5 l/min σε παιδιά ηλικίας 4 έως 6 ετών με άσθμα. Η κάθαρση ανά kg σωματικού βάρους των παιδιών είναι περίπου 50% μεγαλύτερη από αυτή των ενηλίκων. Ο τελικός χρόνος ημίσειας ζωής της βουδεσονίδης μετά την εισπνοή σε παιδιά με άσθμα είναι περίπου 2,3 ώρες. Περίπου ο ίδιος χρόνος ισχύει και στους υγιείς ενήλικες.

Σε παιδιά με άσθμα ηλικίας 4-6 ετών, η συστηματική διαθεσιμότητα της βουδεσονίδης μετά τη χορήγηση βουδεσονίδης σε μορφή εναιωρήματος για εισπνοή με εκνεφωτή αερίου (Pari LC Jet Plus με Pari Master συμπιεστή) είναι περίπου το 6% της ονομαστικής δόσης (nominal dose) και το 26% της εισπνεόμενης δόσης. Η συστηματική διαθεσιμότητα στα παιδιά είναι

περίπου το ήμισυ αυτής των υγιών ενηλίκων. Η μέγιστη συγκέντρωση στο πλάσμα που παρατηρείται περίπου σε 20 λεπτά από την έναρξη της εισπνοής με εκνεφωτή δόσης 1 mg, σε παιδιά με άσθμα ηλικίας 4-6 ετών, είναι περίπου 2,4 nmol/l. Η γραφική απεικόνιση ( $C_{max}$  και AUC) της βουδεσονίδης μετά από χορήγηση μιας εφάπαξ δόσης 1 mg με εισπνοή με εκνεφωτή σε παιδιά ηλικίας 4-6 ετών είναι συγκρίσιμη με αυτή των υγιών ενηλίκων στους οποίους χορηγήθηκε η ίδια εισπνεόμενη δόση με το ίδιο σύστημα εκνεφωτή.

### 5.3 Προκλινικά δεδομένα για την ασφάλεια

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

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

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

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

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

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

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

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

## 6. ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΕΣ ΠΛΗΡΟΦΟΡΙΕΣ

### 6.1 Κατάλογος των εκδόχων

Αιθυλενοδιαμινοτετραοξικό δινάτριο άλας  
Νάτριο χλωριούχο  
Πολυσορβικό 80

Κιτρικό οξύ άνυδρο  
Νάτριο κιτρικό  
Υδωρ για ενέσιμα

## **6.2 Ασυμβατότητες**

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

## **6.3 Διάρκεια ζωής**

36 μήνες.

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

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

## **6.4 Ιδιαίτερες προφυλάξεις κατά την φύλαξη του προϊόντος**

Μη φυλάσσετε σε θερμοκρασία μεγαλύτερη των 25°C.

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

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

## **6.5 Φύση και συστατικά του περιέκτη**

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

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

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

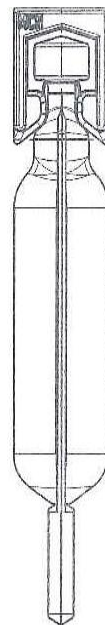
Μπορεί να μην κυκλοφορούν όλες οι συσκευασίες.

## **6.6 Ιδιαίτερες προφυλάξεις απόρριψης και άλλος χειρισμός**

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

## ΟΔΗΓΙΕΣ ΧΡΗΣΗΣ

1. Αφαιρέστε ένα φιαλίδιο από τα υπόλοιπα και αφήστε τα υπόλοιπα φιαλίδια μέσα στον φάκελο. Πριν από τη χρήση ανακινήστε το πλαστικό φιαλίδιο προσεκτικά με κυκλικές κινήσεις.
2. Κρατήστε το πλαστικό φιαλίδιο σε όρθια θέση (βλέπε εικόνα) και ανοίξτε το περιστρέφοντας το πτερύγιο.
3. Τοποθετήστε καλά το ανοικτό άκρο του πλαστικού φιαλιδίου μέσα στη δεξαμενή του εκνεφωτή και πιέστε το αργά.
4. Πετάξτε το άδειο πλαστικό φιαλίδιο. Κλείστε τη δεξαμενή του εκνεφωτή.
5. Συνδέστε το ένα άκρο του σωλήνα στη μάσκα προσώπου ή στο επιστόμιο. Συνδέστε το άλλο άκρο του σωλήνα στην αντλία αέρα.
6. Ανακινήστε απαλά και ενεργοποιήστε τον εκνεφωτή. Εισπνεύστε το νέφος ήρεμα και βαθιά χρησιμοποιώντας τη μάσκα προσώπου ή το επιστόμιο. Εάν χρησιμοποιείτε μάσκα προσώπου, βεβαιωθείτε ότι η μάσκα προσώπου εφαρμόζει πλήρως.
7. Θα καταλάβετε πότε η θεραπεία σας θα τελειώσει όταν θα σταματήσει να βγαίνει νέφος από τη μάσκα ή το επιστόμιο. Ο χρόνος που χρειάζεται για να νεφελποιηθεί όλο το φάρμακο εξαρτάται από τον τύπο του εξοπλισμού που χρησιμοποιείτε και επίσης από την ποσότητα του φαρμάκου που θα χρησιμοποιηθεί.
8. Ξεπλύνετε καλά το στόμα σας με νερό, φτύνοντας το νερό της έκπλυσης για να μειωθεί ο κίνδυνος εμφάνισης στοματοφαρυγγικής μυκητίασης (άφθες). Εάν χρησιμοποιείτε μάσκα προσώπου, πλύνετε το πρόσωπό σας με νερό μετά από τη χρήση της μάσκας για να αποφευχθεί ερεθισμός του δέρματος του προσώπου.
9. Κάθε φορά μετά από τη λήψη μιας δόσης, πρέπει



να πλένετε τον θάλαμο του εκνεφωτή και το επιστόμιο ή τη μάσκα με ζεστό νερό της βρύσης και ένα ήπιο απορρυπαντικό ή σύμφωνα με τις οδηγίες του κατασκευαστή.  
Ξεπλύνετε καλά και στεγνώστε συνδέοντας τον θάλαμο του εκνεφωτή με τον συμπιεστή ή την είσοδο αέρα.

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

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

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

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

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

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

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

#### Σημείωση

1. Ξεπλύνετε καλά το στόμα σας με νερό, αποβάλλοντας το νερό της έκπλυσης στη συνέχεια, κάθε φορά μετά από τη λήψη μιας δόσης για να ελαχιστοποιηθεί ο κίνδυνος εμφάνισης στοματοφαρυγγικής μυκητίασης.
2. Εάν χρησιμοποιείτε μάσκα προσώπου, σιγουρευτείτε ότι η μάσκα προσαρμόζεται απόλυτα ενόσω εισπνέετε. Πλύνετε το πρόσωπό σας με νερό μετά από τη χρήση της μάσκας για να αποφευχθεί ερεθισμός του δέρματος του προσώπου.

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

#### Καθαρισμός

Ο θάλαμος του εκνεφωτή θα πρέπει να καθαρίζεται κάθε φορά μετά από τη λήψη μιας δόσης. Πλύνετε τον θάλαμο του εκνεφωτή και το επιστόμιο ή τη μάσκα με ζεστό νερό της βρύσης

και ένα ήπιο απορρυπαντικό ή σύμφωνα με τις οδηγίες του κατασκευαστή. Ξεπλύνετε καλά και στεγνώστε συνδέοντας τον θάλαμο του εκνεφωτή με τον συμπιεστή ή με την είσοδο αέρα.  
*Βλ. και παράγραφο. 4.2*

#### **7. ΚΑΤΟΧΟΣ ΤΗΣ ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ**

HELP ABEE  
Βαλαωρίτου 10,  
144 52 Μεταμόρφωση  
Τηλ. +30 210 2815353

#### **8. ΑΡΙΘΜΟΣ(ΟΙ) ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ**

BIOSONIDE 0,5 mg/2 ml εναιώρημα για εισπνοή με εκνεφωτή:  
BIOSONIDE 1 mg/2 ml εναιώρημα για εισπνοή με εκνεφωτή:

#### **9. ΗΜΕΡΟΜΗΝΙΑ ΠΡΩΤΗΣ ΕΓΚΡΙΣΗΣ/ΑΝΑΝΕΩΣΗΣ ΤΗΣ ΑΔΕΙΑΣ**

Ημερομηνία πρώτης έγκρισης: 26-10-2009  
Ημερομηνία ανανέωσης: 16-09-2015

#### **10. ΗΜΕΡΟΜΗΝΙΑ ΑΝΑΘΕΩΡΗΣΗΣ ΤΟΥ ΚΕΙΜΕΝΟΥ**

16-01-2020

## ΠΕΡΙΛΗΨΗ ΤΩΝ ΧΑΡΑΚΤΗΡΙΣΤΙΚΩΝ ΤΟΥ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ

### 1. ΟΝΟΜΑΣΙΑ ΤΟΥ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΟΥ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ

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

### 2. ΠΟΙΟΤΙΚΗ ΚΑΙ ΠΟΣΟΤΙΚΗ ΣΥΝΘΕΣΗ

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

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

### 3. ΦΑΡΜΑΚΟΤΕΧΝΙΚΗ ΜΟΡΦΗ

Διάλυμα για εισπνοή με εκνεφωτή.

Διαυγές, άχρωμο ή σχεδόν άχρωμο διάλυμα.

pH: 3,00 – 4,00

ωσμωτικότητα: (280 - 320) mosmol/kg

### 4. ΚΛΙΝΙΚΕΣ ΠΛΗΡΟΦΟΡΙΕΣ

#### 4.1 Θεραπευτικές ενδείξεις

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

#### 4.2 Δοσολογία και τρόπος χορήγησης

##### Δοσολογία

Η συνιστώμενη δόση είναι:

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

Το περιεχόμενο μίας φύσιγγας 3 ή 4 φορές την ημέρα.

*Παιδιατρικός πληθυσμός (παιδιά ηλικίας κάτω των 12 ετών):*

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

##### Τρόπος χορήγησης

Χρήση δια εισπνοής μόνο.

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

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

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

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

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

#### **4.3 Αντενδείξεις**

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

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

#### **4.4 Ειδικές προειδοποιήσεις και προφυλάξεις κατά τη χρήση**

##### Υπερευαισθησία

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

##### Παράδοξος βρογχόσπασμος

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

##### Οφθαλμικές επιπλοκές

Υπήρξαν σπάνιες αναφορές ενός αριθμού οφθαλμικών επιπλοκών (π.χ μυδρίαση, θάμβος όρασης, γλαύκωμα κλειστής γωνίας, άλγος οφθαλμών) όταν το βρωμιούχο ιπρατρόπιο σε μορφή αερολύματος είτε μόνο του είτε σε συνδυασμό με ένα αδρενεργικό β<sub>2</sub>-αγωνιστή, ψεκάστηκε κατά λάθος στους οφθαλμούς.

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

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

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

#### Συστηματικές επιδράσεις

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

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

#### Καρδιαγγειακές επιδράσεις

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

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

#### Υποκαλιαιμία

Η αγωγή με β2-αγωνιστές μπορεί να προκαλέσει δυνητικώς σοβαρή υποκαλιαιμία. Ιδιαίτερη προσοχή συνιστάται σε σοβαρή απόφραξη των αεραγωγών, καθώς αυτό η επίδραση μπορεί να ενισχυθεί από ταυτόχρονη θεραπεία με παράγωγα ξανθίνης, διουρητικά και στεροειδή. Η

υποκαλιαμμία μπορεί να προκαλέσει αυξημένη ευαισθησία στις αρρυθμίες σε ασθενείς που λαμβάνουν αγωγή με διγοξίνη. Επίσης, η υποξία μπορεί να επιτείνει τις επιδράσεις της υποκαλιαμμίας επί του καρδιακού ρυθμού. Στις περιπτώσεις αυτές, συνιστάται η παρακολούθηση των επιπέδων του καλίου στον ορό.

#### Διαταραχές της κινητικότητας του γαστρεντερικού

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

#### Δύσπνοια

Όπως και με άλλες θεραπείες εισπνοής υπάρχει ο κίνδυνος βρογχοσυστολής που προκαλείται από την εισπνοή ή παράδοξου βρογχόσπασμου. Εάν αυτό συμβεί, ο ασθενής θα εμφανίσει άμεσα αυξημένο συριγμό και αυξημένη δυσκολία στην αναπνοή μετά τη δόση, η οποία θα πρέπει να αντιμετωπιστεί άμεσα με εναλλακτική μορφή ή διαφορετικό ταχείας-δράσης εισπνεόμενο βρογχοδιασταλτικό. Το Respiro 0,5 mg + 2,5 mg / 2,5 ml διάλυμα για εισπνοή με εκνεφωτή θα πρέπει να διακοπεί άμεσα, ο ασθενής να αξιολογηθεί και, εάν κρίνεται απαραίτητο, να τεθεί σε εφαρμογή εναλλακτική θεραπεία.

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

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

#### Γαλακτική οξέωση

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

#### Συσχέτιση με εργαστηριακές εξετάσεις ή άλλα διαγνωστικά μέτρα

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

#### **4.5 Αλληλεπιδράσεις με άλλα φαρμακευτικά προϊόντα και άλλες μορφές αλληλεπίδρασης**

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

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

Η σαλβουταμόλη θα πρέπει να χορηγείται με προσοχή σε ασθενείς που λαμβάνουν αγωγή με αναστολείς της μονοαμινοοξειδάσης (ΜΑΟ) ή με τρικυκλικά αντικαταθλιπτικά, διότι η δράση των β<sub>2</sub>-αδρενεργικών αγωνιστών μπορεί να αυξηθεί.

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

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

#### **4.6 Γονιμότητα, κύηση και γαλουχία**

##### Κύηση

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

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

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

##### Θηλασμός

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

#### Γονιμότητα

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

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

#### **4.7 Επιδράσεις στην ικανότητα οδήγησης και χειρισμού μηχανημάτων**

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

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

#### **4.8 Ανεπιθύμητες ενέργειες**

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

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

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

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

Κατηγορία/οργανικό σύστημα	Συχνότητα	Σύμπτωμα
Διαταραχές του ανοσοποιητικού συστήματος	Σπάνιες	Αναφυλακτική αντίδραση, Υπερευαισθησία, Αγγειοίδημα στη γλώσσα, τα χείλη και το πρόσωπο

Διαταραχές του μεταβολισμού και της θρέψης	Σπάνιες άγνωστη	Υποκαλιαιμία Γαλακτική οξέωση (βλέπε Ενότητα 4.4)
Ψυχιατρικές διαταραχές	Σπάνιες	Ψυχική διαταραχή
	Όχι συχνές	Νευρικότητα
Διαταραχές του νευρικού συστήματος	Όχι συχνές	Πονοκέφαλος, Ζάλη, Τρόμος
Οφθαλμικές διαταραχές	Σπάνιες	Διαταραχή της προσαρμογής, Οφθαλμικό άλγος <sup>(1)</sup> , Μυδρίαση <sup>(1)</sup> , Αυξημένη ενδοφθάλμια πίεση <sup>(1)</sup> , Γλαύκωμα κλειστής γωνίας, Οίδημα του κερατοειδούς, Γλαύκωμα <sup>(1)</sup> , Θάμβος όρασης, Υπεραιμία του επιπεφυκότα, Οπτική άλως
Καρδιακές διαταραχές	Όχι συχνές  Σπάνιες	Αίσθημα παλμών, Ταχυκαρδία  Αρρυθμία, Κολπική μαρμαρυγή, Μυοκαρδιακή ισχαιμία, Υπερκοιλιακή ταχυκαρδία
Διαταραχές του αναπνευστικού συστήματος, του θώρακα και του μεσοθωράκιου	Συχνές  Σπάνιες	Βήχας, Δυσφωνία, Ερεθισμός του φάρυγγα  Βρογχόσπασμος, Παράδοξος βρογχόσπασμος <sup>(2)</sup> , Ξηρότητα του φάρυγγα, Λαρυγγόσπασμος, Οίδημα φάρυγγα
Διαταραχές του γαστρεντερικού	Όχι συχνές  Σπάνιες	Ξηροστομία, Ναυτία  Διαταραχή της κινητικότητας του γαστρεντερικού σωλήνα (όπως Διάρροια, Δυσκοιλιότητα, Έμετος), Οίδημα στόματος, Στοματίτιδα
Διαταραχές του δέρματος και του υποδόριου ιστού	Όχι συχνές  Σπάνιες	Δερματικές αντιδράσεις  Υπεριδρωσία, Εξάνθημα, Κνίδωση, Κνησμός
Διαταραχές του μυοσκελετικού συστήματος και του συνδετικού ιστού	Σπάνιες	Μυϊκοί σπασμοί, Μυϊκή αδυναμία, Μυαλγία
Διαταραχές των νεφρών και των ουροφόρων οδών	Όχι συχνές	Κατακράτηση ούρων <sup>(3)</sup>
Γενικές διαταραχές και καταστάσεις της οδού χορήγησης	Σπάνιες	Εξασθένηση
Παρακλινικές εξετάσεις	Όχι συχνές  Σπάνιες	Αυξημένη συστολική αρτηριακή πίεση  Μειωμένη διαστολική αρτηριακή πίεση

(1) οφθαλμικές επιπλοκές έχουν αναφερθεί όταν το βρωμιούχο ιπρατρόπιο σε μορφή αερολύματος είτε μόνο του είτε σε συνδυασμό με ένα αδρενεργικό β<sub>2</sub>-αγωνιστή, ήρθε σε επαφή με τους οφθαλμούς - βλ. παράγραφο 4.4.

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

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

#### Αναφορά πιθανολογούμενων ανεπιθύμητων ενεργειών

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

Εθνικός Οργανισμός Φαρμάκων

Μεσογείων 284

15562 Χολαργός, Αθήνα

Τηλ: 213 2040380/337

Φαξ: 210 6549585

Ιστότοπος: <http://www.eof.gr>

#### **4.9 Υπερδοσολογία**

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

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

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

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

## 5. ΦΑΡΜΑΚΟΛΟΓΙΚΕΣ ΙΔΙΟΤΗΤΕΣ

### 5.1 Φαρμακοδυναμικές ιδιότητες

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

#### Μηχανισμός δράσης και φαρμακοδυναμικές επιδράσεις

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

Η σαλβουταμόλη είναι ένας β<sub>2</sub>-αδρενεργικός αγωνιστής ο οποίος δρα στους λείους μυς των αεραγωγών επιφέροντας την χαλαρωσή τους. Η σαλβουταμόλη χαλαρώνει όλους τους λείους μυς, από την τραχεία μέχρι τα τελικά βρογχιόλια, και προστατεύει έναντι όλων των βρογχοσυσπαστικών προκλήσεων.

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

#### Παιδιατρικός πληθυσμός

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

### 5.2 Φαρμακοκινητικές ιδιότητες

#### Χαρακτηριστικά απορρόφησης του συνδυασμού βρωμιούχου ιπρατροπίου - θειικής σαλβουταμόλης

##### Ιπρατρόπιο

##### Απορρόφηση

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

##### Κατανομή

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

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

##### Βιομετασχηματισμός

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

#### *Αποβολή*

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

#### Σαλβουταμόλη

##### *Απορρόφηση*

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

##### *Κατανομή*

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

##### *Βιομετασχηματισμός και Αποβολή*

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

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

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

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

### **5.3 Προκλινικά δεδομένα για την ασφάλεια**

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

## **6. ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΕΣ ΠΛΗΡΟΦΟΡΙΕΣ**

### **6.1 Κατάλογος εκδόχων**

Χλωριούχο νάτριο  
Υδροχλωρικό οξύ (για ρύθμιση pH)  
Υδωρ για ενέσιμα

### **6.2 Ασυμβατότητες**

Δεν εφαρμόζεται.

### **6.3 Διάρκεια ζωής**

3 χρόνια  
Μετά το άνοιγμα του φακέλου: 7 ημέρες.

### **6.4 Ιδιαίτερες προφυλάξεις κατά την φύλαξη του προϊόντος**

Μην καταψύχετε.

### **6.5 Φύση και συστατικά του περιέκτη**

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

Μπορεί να μην κυκλοφορούν όλες οι συσκευασίες.

### **6.6 Ιδιαίτερες προφυλάξεις απόρριψης και άλλος χειρισμός**

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

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

## **7. ΚΑΤΟΧΟΣ ΤΗΣ ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ**

**Genetic S.p.A.**

Via G. Della Monica n.26, 84083  
Castel San Giorgio (SA), Ιταλία

## **8. ΑΡΙΘΜΟΣ ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ**

110683/20-10-2023

**9. ΗΜΕΡΟΜΗΝΙΑ ΠΡΩΤΗΣ ΕΓΚΡΙΣΗΣ/ΑΝΑΝΕΩΣΗΣ ΤΗΣ ΑΔΕΙΑΣ**

Ημερομηνία πρώτης έγκρισης: 04-04-2019

Ημερομηνία τελευταίας ανανέωσης: 20-10-2023

**10. ΗΜΕΡΟΜΗΝΙΑ ΑΝΑΘΕΩΡΗΣΗΣ ΤΟΥ ΚΕΙΜΕΝΟΥ**

20-10-2023