

**ΠΕΡΙΛΗΨΗ ΤΩΝ ΧΑΡΑΚΤΗΡΙΣΤΙΚΩΝ ΤΟΥ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ (SPC)
PULMIHAL (Budesonide 200 mcg/dose)**

1. ΕΜΠΟΡΙΚΗ ΟΝΟΜΑΣΙΑ ΤΟΥ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΟΥ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ
PULMIHAL®

2. ΠΟΙΟΤΙΚΗ ΚΑΙ ΠΟΣΟΤΙΚΗ ΣΥΝΘΕΣΗ σε δραστικά συστατικά
Βουδεσονίδη (Budesonide) 200mcg/dose (200 doses)

3. ΦΑΡΜΑΚΟΤΕΧΝΙΚΗ ΜΟΡΦΗ
Εναιώρημα για εισπνοή υπό πίεση

4. ΚΛΙΝΙΚΑ ΣΤΟΙΧΕΙΑ

4.1 Θεραπευτικές Ενδείξεις

Η Βουδεσονίδη εισπνεόμενη σε δόσεις, ενδείκνυται σε ασθενείς με βρογχικό άσθμα. Επίσης ενδείκνυται σε ασθενείς με χρόνια αποφρακτική πνευμονοπάθεια (ΧΑΠ). Σε ασθενείς με χρόνια αποφρακτική πνευμονοπάθεια η συστηματική χρήση εισπνεόμενης βουδεσονίδης μπορεί βραχυχρόνια να περιορίσει την προοδευτική μείωση του FEV₁.

4.2 Δοσολογία και τρόπος χορήγησης

Βρογχικό άσθμα

Η δοσολογία του φαρμάκου εξατομικεύεται. Κατά την έναρξη της θεραπείας με εισπνεόμενα γλυκοκορτικοστεροειδή σε περιόδους σοβαρών ασθματικών παροξυσμών ως και κατά την ελάττωση ή τη διακοπή των δόσεων ενός από του στόματος γλυκοκορτικοειδούς, οι συνιστώμενες δόσεις του προϊόντος είναι:

	Προηγούμενη Θεραπεία	Συνιστώμενη Αρχική Δόση	Υψηλότερη Συνιστώμενη Δόση
Ενήλικες	Θεραπεία με μή – στεροειδή	100-400 mcg δύο φορές ημερησίως ή 200-400 mcg εφάπαξ ημερησίως *	800 mcg δύο φορές ημερησίως
	Εισπνεόμενα γλυκοκορτικοστεροειδή	100-400 mcg δύο φορές ημερησίως ή 200-400 mcg εφάπαξ ημερησίως *	800 mcg δύο φορές ημερησίως
	Per os γλυκοκορτικοστεροειδή	400-800 mcg δύο φορές ημερησίως	800 mcg δύο φορές ημερησίως
Παιδιά 6 ετών και άνω	Θεραπεία με μή – στεροειδή	100-200 mcg δύο φορές ημερησίως ή 200-400 mcg εφάπαξ ημερησίως *	400 mcg δύο φορές ημερησίως
	Εισπνεόμενα γλυκοκορτικοστεροειδή	100-200 mcg δύο φορές ημερησίως ή 200-400 mcg εφάπαξ ημερησίως *	400 mcg δύο φορές ημερησίως
	Per os γλυκοκορτικοστεροειδή	200-400 mcg δύο φορές ημερησίως	400 mcg δύο φορές ημερησίως

* μόνο στις περιπτώσεις που αναφέρονται κατωτέρω στο κεφ. «Εφάπαξ χορήγηση»

Σε βαρύ άσθμα και κατά τη διάρκεια παροξυσμών ορισμένοι ασθενείς μπορούν να ωφεληθούν κατανέμοντας την ημερήσια δόση σε 3-4 χορηγήσεις κατά τη διάρκεια της ημέρας.

Δόση συντήρησης:

Μετά από την επίτευξη του θεραπευτικού αποτελέσματος, η δόση συντήρησης θα πρέπει να ελαττώνεται προοδευτικά μέχρι την μικρότερη εκείνη που είναι αναγκαία για τον έλεγχο των συμπτωμάτων.

Δόση συντήρησης: Ενήλικες: 100 – 1600 mcg ημερησίως
 Παιδιά 6 ετών και άνω: 100 – 800 mcg ημερησίως

Εφάπαξ χορήγηση

Η ημερήσια δόση κατανέμεται σε 2 τουλάχιστον χορηγήσεις. Σε ενήλικες ασθενείς με ήπιο έως μέτριο άσθμα που λαμβάνουν δόση συντήρησης 100-400 mcg βουδεσονίδης δύο φορές ημερησίως και παιδιά άνω των έξι ετών με ήπιο έως μέτριο άσθμα που λαμβάνουν δόση συντήρησης 100-200 mcg βουδεσονίδης δύο φορές ημερησίως, μπορεί να εξετασθεί το ενδεχόμενο της εφάπαξ ημερήσιας χορήγησης. Εφάπαξ ημερήσια χορήγηση μπορεί να δοθεί σε ασθενείς που υποβάλλονται σε θεραπεία με μή-στεροειδή φάρμακα και σε ασθενείς που ελέγχονται επαρκώς με εισπνεόμενα γλυκοκορτικοστεροειδή. Η δόση μπορεί να χορηγηθεί το πρωί ή το βράδυ. Αν παρουσιαστεί επιδείνωση του άσθματος, η συχνότητα της δόσης και η ημερήσια δόση πρέπει να αυξηθούν.

Έναρξη της δράσης

Μετά από χορήγηση εισπνεόμενης Βουδεσονίδης η αναπνευστική λειτουργία μπορεί να βελτιωθεί μέσα σε 24 ώρες από την έναρξη της θεραπείας. Εν τούτοις, το μέγιστο θεραπευτικό αποτέλεσμα μπορεί να επιτευχθεί σε 1 με 2 ή περισσότερες εβδομάδες μετά από την έναρξη της θεραπείας.

Οδηγίες για τον σωστό τρόπο χρήσης της συσκευής PULMIMAL Inhaler:

Το φάρμακο από τη συσκευή φθάνει στους πνεύμονες καθώς ο ασθενής εισπνέει. Συνεπώς είναι σημαντικό να καθοδηγείται ο ασθενής στο να εισπνέει βαθιά και με δύναμη από το επιστόμιο.

Σημείωση: είναι σημαντικό να καθοδηγείται ο ασθενής

- να διαβάζει προσεκτικά τις οδηγίες χρήσης που περιέχονται στο φύλλο οδηγιών χρήσης το οποίο υπάρχει σε κάθε συσκευασία της συσκευής,
- να εισπνέει δυνατά και βαθιά μέσω του επιστομίου της συσκευής, έτσι ώστε να εξασφαλίζεται η εισπνοή ολόκληρης της δόσης του φαρμάκου,
- να μην εκπνέει ποτέ μέσα στο επιστόμιο της συσκευής,
- να ξεπλένει το στόμα του με νερό μετά από την εισπνοή της συνταγογραφούμενης δόσης για να ελαχιστοποιηθεί ο κίνδυνος εμφάνισης στοματοφαρυγγικής μυκητίασης.

Ο ασθενής μπορεί να μην αισθανθεί καμία απολύτως γεύση ή να μην αισθανθεί το φάρμακο όταν χρησιμοποιεί το Pulmihal Inhaler, επειδή η ποσότητα του χορηγούμενου φαρμάκου είναι μικρή.

Μη εξαρτημένοι από κορτικοειδή per os ασθενείς

Ασθενείς με άσθμα στους οποίους απαιτείται θεραπεία συντήρησης, μπορούν να ωφεληθούν από την θεραπεία με εισπνεόμενη Βουδεσονίδα στις συνιστώμενες δόσεις που αναφέρονται στον ανωτέρω πίνακα. Υψηλότερες δόσεις μπορούν να εξασφαλίσουν επιπρόσθετο όφελος στον έλεγχο του άσθματος, σε ασθενείς οι οποίοι δεν ανταποκρίνονται ικανοποιητικά στη δόση έναρξης.

Εξαρτημένοι από εισπνεόμενα κορτικοειδή ασθενείς

Κλινικές μελέτες σε ανθρώπους έχουν δείξει βελτιωμένη αποτελεσματικότητα μετά από χορήγηση βουδεσονίδης υπό μορφή κόνεως για εισπνοή σε δόσεις, συγκριτικά με τη χορήγηση ίσης ποσότητας φαρμάκου μέσω αερολύματος υπό πίεση. Έτσι, όταν μετατάσσουμε ασθενείς υπό θεραπεία με αερόλυμα βουδεσονίδη σε βουδεσονίδη υπό μορφή κόνεως για εισπνοή σε δόσεις και ο ασθενής ευρίσκεται σε σταθερή φάση, μπορεί να καταστεί εφικτή μία ελάττωση της δόσης. Το ίδιο μπορεί να συμβεί και όταν ο άρρωστος μετατάσσεται από άλλα εισπνεόμενα γλυκοκορτικοστεροειδή σε βουδεσονίδη.

Εξαρτημένοι από κορτικοειδή per os ασθενείς

Με τη χορήγηση εισπνεόμενης βουδεσονίδης μπορεί να υποκατασταθεί ή να μειωθεί σημαντικά η δόση των από του στόματος χορηγούμενων γλυκοκορτικοστεροειδών, διατηρώντας ή βελτιώνοντας τον έλεγχο του άσθματος.

Κατά την έναρξη της μετάταξης του ασθενούς από στεροειδή λαμβανόμενα από το στόμα σε εισπνεόμενη βουδεσονίδη, αυτός θα πρέπει να ευρίσκεται σε σχετικώς σταθερή κατάσταση. Χορηγείται υψηλή δόση εισπνεόμενης βουδεσονίδης σε συνδυασμό με αμετάβλητη δόση του προηγούμενως χορηγούμενου από το στόμα στεροειδούς, για 10 περίπου ημέρες και ακολούθως η per os δόση ελαττώνεται προοδευτικά (π.χ. κατά 2.5mg πρεδνιζολόνης ή του ισοδυνάμου της το μήνα), μέχρι τη χαμηλότερη δυνατή. Συνιστάται να γίνεται η μετάταξη με αργό ρυθμό. Σε πολλές περιπτώσεις είναι εφικτή και η πλήρης αντικατάσταση του στεροειδούς από το στόμα με εισπνεόμενη βουδεσονίδη.

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 εισπνεόμενη βουδεσονίδη 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.

Η ασφάλεια και αποτελεσματικότητα της εισπνεόμενης βουδεσονίδης, όταν χορηγούνται υψηλότερες από τις συνιστώμενες δόσεις, δεν έχει αποδειχτεί.

Όταν η εισπνεόμενη βουδεσονίδη συνταγογραφείται σε μικρά παιδιά, θα πρέπει να διασφαλίζεται ότι αυτά μπορούν ν'ακολουθήσουν τις οδηγίες χρήσης του φαρμάκου.

Χρόνια αποφρακτική πνευμονοπάθεια

Η συνιστώμενη δόση της εισπνεόμενης βουδεσονίδης σε ενήλικες ασθενείς είναι 400 mcg, δύο φορές ημερησίως.

Σε ασθενείς με χρόνια αποφρακτική πνευμονοπάθεια που χρησιμοποιούν από του στόματος γλυκοκορτικοστεροειδή και στους οποίους έχει συνταγογραφηθεί εισπνεόμενη βουδεσονίδη πρέπει, κατά την ελάττωσή της από του στόματος χορηγούμενης δόσης, να δίνονται οι ίδιες συστάσεις όπως στο λήμμα “ Δοσολογία – Βρογχικό άσθμα”.

4.3 Αντενδείξεις

Γνωστή υπερευαισθησία στη βουδεσονίδη.

Τα κατωτέρω ισχύουν γενικώς για τα κορτικοειδή

Περιλαμβάνουν σημαντικό αριθμό νοσημάτων και παθολογικών καταστάσεων. Θα πρέπει όμως πάντα να σταθμίζεται ο δυνητικός κίνδυνος σε σχέση με το προσδοκώμενο ευεργετικό θεραπευτικό αποτέλεσμα. Οι σημαντικότερες από αυτές είναι : Γαστροδωδεκαδακτυλικό έλκος, απλός έρπητας οφθαλμών, 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 Ιδιαίτερες προειδοποιήσεις και ιδιαίτερες προφυλάξεις κατά τη χρήση

Η εισπνεόμενη βουδεσονίδη δεν προορίζεται για άμεση ανακούφιση των οξέων επεισοδίων του άσθματος, όπου απαιτείται η χορήγηση ενός εισπνεόμενου βρογχοδιασταλτικού βραχείας δράσης. Εάν οι ασθενείς κρίνουν την θεραπεία με κάποιο βραχείας δράσης βρογχοδιασταλτικό μη αποτελεσματική ή εάν χρειάζονται περισσότερες εισπνοές απ'ότι συνήθως, τότε πρέπει να συνιστάται σε αυτούς να επικοινωνήσουν με τον γιατρό τους. Στην περίπτωση αυτή πρέπει να ληφθεί υπόψη η ανάγκη αύξησης της αντιφλεγμονώδους θεραπείας, π.χ. υψηλότερες δόσεις εισπνεόμενης βουδεσονίδης ή θεραπεία με κορτικοειδή από του στόματος για μικρό χρονικό διάστημα.

Οι παροξυσμοί της χρόνιας αποφρακτικής πνευμονοπάθειας πρέπει να θεραπεύονται κατά διαστήματα με γλυκοκορτικοστεροειδή από το στόμα και/ή αντιβιοτικά.

Ιδιαίτερη προσοχή απαιτείται σε ασθενείς οι οποίοι μετατάσσονται από κορτικοστεροειδή από το στόμα σε εισπνεόμενα γλυκοκορτικοστεροειδή. Κατά την περίοδο καταστολής του άξονα Υποθάλαμος-Υπόφυση-Επινεφρίδα, οι ασθενείς μπορεί να εμφανίσουν συμπτώματα και σημεία επινεφριδιακής ανεπάρκειας όταν τραυματιστούν, υποβληθούν σε εγχείρηση, υποστούν λοίμωξη (ειδικότερα γαστρεντερίτιδα) ή σε άλλες καταστάσεις που σχετίζονται με σοβαρή απώλεια ηλεκτρολυτών. Παρόλο ότι με τη εισπνεόμενη βουδεσονίδη μπορεί να επιτευχθεί έλεγχος των συμπτωμάτων του άσθματος ή της χρόνιας αποφρακτικής πνευμονοπάθειας κατά την διάρκεια αυτών των καταστάσεων, στις συνιστώμενες δόσεις η εισπνεόμενη βουδεσονίδη παρέχει μικρότερες ποσότητες γλυκοκορτικοειδούς στη συστηματική κυκλοφορία από τις παραγόμενες φυσιολογικά και δεν παρέχει την αλατοκορτικοειδή δράση που είναι απαραίτητη για την αντιμετώπιση αυτών των επειγουσών καταστάσεων.

Κατά τη μετάταξη του ασθενή από κορτικοειδές per os σε θεραπεία με εισπνεόμενη βουδεσονίδη, η μειωμένη στεροειδική δράση μπορεί να έχει ως αποτέλεσμα την εμφάνιση αλλεργικών ή αρθρικών συμπτωμάτων, όπως ρινίτις, έκζεμα ή πόνος στους μύς και τις αρθρώσεις. Ειδική θεραπεία θα πρέπει να αρχίσει για αυτές τις καταστάσεις. Εάν, σε σπάνιες περιπτώσεις, παρουσιαστούν συμπτώματα όπως αίσθημα κόπωσης, κεφαλαλγία, ναυτία και έμετος, θα πρέπει να πιθανολογείται μη επαρκής δράση του γλυκοκορτικοειδούς.

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 παρατηρήθηκε στη φαρμακοκινητική της βουδεσονίδης μετά από χορήγηση από το στόμα σε ασθενείς με μειωμένη ηπατική λειτουργία. Ωστόσο το

γεγονός αυτό είναι μικρής σημασίας για την εισπνεόμενη βουδεσονίδη καθώς μετά από μία εισπνοή η συνεισφορά της από του στόματος ποσότητας της εισπνεόμενης βουδεσονίδης στη συστηματική διαθεσιμότητα είναι πολύ μικρή. Αυτό μπορεί να είναι κλινικά σημαντικό σε ασθενείς με σοβαρή βλάβη της ηπατικής λειτουργίας.

In vivo μελέτες έδειξαν ότι η από του στόματος χορήγηση κετοκοναζόλης (γνωστός αναστολέας της δράσης του CYP3A στο ήπαρ και στους βλενογόννους, βλέπε επίσης λήμμα 4.5 Αλληλεπιδράσεις) μπορεί να προκαλέσει αύξηση της συστηματικής έκθεσης στη βουδεσονίδη. Αυτό έχει μικρή κλινική σημασία σε βραχυπρόθεσμες θεραπείες (1-2 εβδομάδων) με κετοκοναζόλη, αλλά πρέπει να λαμβάνεται υπόψη σε μακροχρόνιες θεραπείες.

Δεν είναι απόλυτα γνωστή η μακροχρόνια τοπική και συστηματική δράση της εισπνεόμενης βουδεσονίδης στον άνθρωπο. Η δόση πρέπει να ρυθμίζεται στην χαμηλότερη αποτελεσματική δόση συντήρησης μόλις επιτευχθεί ο έλεγχος του άσθματος. Η ανάπτυξη των παιδιών που λαμβάνουν οποιαδήποτε μορφή κορτικοστεροειδών πρέπει να παρακολουθείται στενά από τον γιατρό και να σταθμίζεται το όφελος της θεραπείας με κορτικοστεροειδή για τον έλεγχο του άσθματος έναντι του πιθανού κινδύνου καταστολής της ανάπτυξης.

Οι οξείες εξάρσεις του άσθματος μπορεί να χρειασθούν συμπληρωματικά με την εισπνεόμενη βουδεσονίδη και βραχεία χορήγηση από του στόματος κορτικοειδούς. Η χορήγηση του φαρμάκου χρειάζεται ιδιαίτερη προσοχή σε ασθενείς με πνευμονική φυματίωση και μυκητιασικές ή ιογενείς 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 έχουν δείξει, ότι οι ιογενείς λοιμώξεις του ανώτερου αναπνευστικού προκαλούν πολύ λιγότερα προβλήματα σε ασθενείς υπό τακτική θεραπεία με τοπικά γλυκοκορτικοστεροειδή.

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 ενήλικους που δεν έχουν ανοσία σ' αυτά τα νοσήματα, θα πρέπει να αποφεύγεται με ιδιαίτερη προσοχή τυχόν έκθεσή τους. Σε περίπτωση που εκτεθούν σε μόλυνση, μπορεί να θεωρηθεί ενδεδειγμένη η χρήση ανοσοσφαιρίνης έναντι της ανεμοβλογιάς / ζωστήρα ή ανοσοσφαιρίνης συλλεγείσης από πολλά άτομα ενδοφλεβίως. Σε περίπτωση εμφάνισης ανεμοβλογιάς μπορεί να τεθεί θέμα θεραπείας με παράγοντες κατά των ιών.

Τα κατωτέρω ισχύουν γενικώς για τα κορτικοειδή:

Η μακροχρόνια χορήγηση γλυκοκορτικοειδών οδηγεί, όπως προαναφέρθηκε σε καταστολή του άξονα Υποθάλαμος-Υπόφυση-Επινεφρίδα (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 1mg 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 φλοιοεπινεφριδιακή ανεπάρκεια με μυϊκή αδυναμία, υπόταση, υπογλυκαιμία, ναυτία, εμέτους, ανησυχία, μυαλγίες, αρθραλγίες.

4.5 Αλληλεπιδράσεις με άλλα φάρμακα και άλλες μορφές αλληλεπίδρασης

Δεν έχει παρατηρηθεί αλληλεπίδραση της βουδεσονίδης με κάποιο από τα φάρμακα που χρησιμοποιούνται για την θεραπεία του άσθματος ή της χρόνιας αποφρακτικής πνευμονοπάθειας. Ο μεταβολισμός της βουδεσονίδης γίνεται κυρίως από το CYP3A, μια υποομάδα του κυτοχρώματος P450. Οι αναστολείς αυτού του ενζύμου, π.χ. η κετοконаζόλη, μπορούν να αυξήσουν τη συστηματική έκθεση στη βουδεσονίδα, (βλέπε λήμμα 4.4 Ιδιαίτερες προειδοποιήσεις και ιδιαίτερες προφυλάξεις κατά τη χρήση).

Στις συνιστώμενες δόσεις η σιμετιδίνη έχει ελαφρά επίδραση, χωρίς κλινική σημασία στην φαρμακοκινητική της από του στόματος χορηγούμενης βουδεσονίδης.

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 ελκογόνα δράση τους. Με καλιοπενικά διουρητικά ενισχύεται η υποκαλιαιμία, ενώ με δακτυλίτιδα κίνδυνος τοξικού δακτυλιδισμού (από καλιοπενία). Μειώνουν ή ενισχύουν τη δράση των κουμαρινών αντιπηκτικών. Με ινσουλίνη ή αντιδιαβητικά από του στόματος απαιτείται αύξηση των δόσεων τους.

4.6 Κύηση και γαλουχία

Αποτελέσματα από μία μεγάλη προοπτική επιδημιολογική μελέτη και από την εμπειρία που αποκτήθηκε μετά την κυκλοφορία του προϊόντος σε παγκόσμιο επίπεδο δεν έδειξαν ανεπιθύμητες ενέργειες της εισπνεόμενης βουδεσονίδης κατά τη διάρκεια της κύησης ή στην υγεία του εμβρύου / νεογνού.

Σε έγκυα πειραματόζωα, η χορήγηση της βουδεσονίδης, όπως συμβαίνει και με άλλα γλυκοκορτικοστεροειδή, προκάλεσε ανωμαλίες της ανάπτυξης του εμβρύου. Η σημασία του ως άνω ευρήματος για τον άνθρωπο παραμένει ατεκμηρίωτη. Η βουδεσονίδα μπορεί να χορηγηθεί κατά τη διάρκεια της κύησης μόνο όταν τα οφέλη τη μητέρα υπερτερούν των κινδύνων για το έμβρυο.

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 ενδοφλέβιες δόσεις των γλυκοκορτικοστεροειδών per os.

Τα κορτικοειδή απεκκρίνονται στο μητρικό γάλα.

Δεν υπάρχει καμία πληροφορία σχετικά με τη δίοδο της βουδεσονίδης στο μητρικό γάλα. Λόγω της πιθανής πρόκλησης ανεπιθύμητων ενεργειών πρέπει να λαμβάνεται απόφαση αν θα διακοπεί ο θηλασμός ή το φάρμακο από τη μητέρα.

4.7 Επίδραση στην ικανότητα οδήγησης και χειρισμού μηχανημάτων

Η εισπνεόμενη βουδεσονίδα σε δόσεις δεν επηρεάζει την ικανότητα οδήγησης και χειρισμού μηχανημάτων.

4.8 Ανεπιθύμητες Ενέργειες

Οι ακόλουθες ανεπιθύμητες ενέργειες έχουν αναφερθεί:

- Ήπιος ερεθισμός του φάρυγγα, βήχας και βράγχος φωνής.
- Καντιντίαση του στοματοφάρυγγα.

- Άμεσες και όψιμες αντιδράσεις υπερευαισθησίας οι οποίες περιλαμβάνουν κνίδωση, εξάνθημα, δερματίτιδα εξ επαφής, αγγειοοίδημα και βρογχόσπασμο.
- Ψυχιατρικά συμπτώματα, όπως εκνευρισμός, ανησυχία, κατάθλιψη, καθώς και διαταραχές της συμπεριφοράς σε παιδιά.
- Σε σπάνιες περιπτώσεις, μετά από θεραπεία με εισπνεόμενα γλυκοκορτικοστεροειδή έχουν προκληθεί δερματικοί μύλωπες.
- Σε σπάνιες περιπτώσεις, μέσω μη ειδικών μηχανισμών, τα εισπνεόμενα φάρμακα μπορεί να προκαλέσουν βρογχόσπασμο.

Σε σπάνιες περιπτώσεις με τα εισπνεόμενα γλυκοκορτικοστεροειδή μπορεί να εμφανιστούν σημεία ή συμπτώματα συστηματικής δράσης των γλυκοκορτικοστεροειδών συμπεριλαμβανόμενων της υπολειτουργίας των επινεφριδίων και της μείωσης της ταχύτητας ανάπτυξης, που πιθανά εξαρτώνται από τη δόση, το διάστημα θεραπείας, τη συγχορήγηση και τη λήψη στο παρελθόν στεροειδών καθώς και την ευαισθησία του ατόμου.

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, υποκαλαιμία, υπέρταση, αρνητικό ισοζύγιο αζώτου και ασβεστίου με οστεοπόρωση, πεπτικό έλκος, ψυχωσικές εκδηλώσεις, (νευρικότητα, 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).

4.9 Υπερδοσολογία

Γενικά, δεν αποτελεί κλινικό πρόβλημα η οξεία υπερδοσολογία με εισπνεόμενη βουδεσονίδη σε δόσεις, ακόμη και σε πολύ μεγάλες δόσεις, ακόμη και σε πολύ μεγάλες δόσεις. Όταν χρησιμοποιούνται σε μικρό χρονικό διάστημα μεγάλες δόσεις ή εάν χρησιμοποιείται πολύ μεγάλη ποσότητα για μεγάλο χρονικό διάστημα μπορεί να παρουσιασθούν οι συστηματικές αντιδράσεις υπερδοσολογίας των γλυκοκορτικοστεροειδών και καταστολή της λειτουργίας του φλοιού των επινεφριδίων.

5. ΦΑΡΜΑΚΟΛΟΓΙΚΕΣ ΙΔΙΟΤΗΤΕΣ

Κωδικός ATC: R03BA02

5.1 Φαρμακοδυναμικές ιδιότητες

Η βουδεσονίδη είναι γλυκοκορτικοστεροειδές με ισχυρή τοπική αντιφλεγμονώδη δράση. Ο ακριβής μηχανισμός δράσης των γλυκοκορτικοστεροειδών στη θεραπεία του άσθματος και της χρόνιας αποφρακτικής πνευμονοπάθειας δεν είναι πλήρως κατανοητός. Αντιφλεγμονώδεις δράσεις, όπως αναστολή της απελευθέρωσης των φλεγμονωδών μεσολαβητών και αναστολή της ανοσολογικής απάντησης υποκινούμενης από την μεσολάβηση των κυτοκινών, είναι πιθανόν σημαντικές. Η ενδογενής δραστηριότητα της βουδεσονίδης, μετρούμενη σαν βαθμός χημικής συγγένειας με τους υποδοχείς των γλυκοκορτικοειδών, είναι περίπου 15 φορές υψηλότερη από εκείνη της πρεδνιζολόνης.

Μία κλινική μελέτη σε ασθματικούς ασθενείς που συνέκρινε την εισπνεόμενη και συστηματικά χορηγούμενη βουδεσονίδη με εικονικό φάρμακο έδειξε στατιστικά

σημαντική αποτελεσματικότητα της εισπνεόμενης βουδεσονίδης και όχι της συστηματικά χορηγούμενης. Έτσι το θεραπευτικό αποτέλεσμα που επιτυγχάνεται όταν χορηγούνται οι συνήθεις δόσεις εισπνεόμενης βουδεσονίδης, εξηγείται κυρίως από την απ'ευθείας δράση τους στο αναπνευστικό σύστημα.

Η βουδεσονίδα έδειξε αντιαναφυλακτική και αντιφλεγμονώδη δράση σε μελέτες πρόκλησης επί πειραματόζωων και ασθενών, που εκδηλώθηκαν με μειωμένη βρογχική απόφραξη, τόσο κατά την άμεση όσο κατά τη βραδεία φάση της αλλεργικής αντίδρασης. Η βουδεσονίδα φάνηκε επίσης ότι ελαττώνει την αντιδραστικότητα των αεραγωγών στην ισταμίνη και τη μεταχολίνη, σε υπερευαίσθητους ασθενείς. Η θεραπεία με βουδεσονίδα σε εισπνοές, χορηγούμενη δύο φορές ημερησίως έχει χρησιμοποιηθεί αποτελεσματικά για την πρόληψη του άσθματος μετά από άσκηση. Η εισπνεόμενη βουδεσονίδα χορηγούμενη δύο φορές ημερησίως έχει δείξει ότι επιδρά αποτελεσματικά στην πρόληψη των παροξυσμών του άσματος σε παιδιά και ενήλικες.

Σε ενήλικες ασθενείς με ηπίου έως μετρίου βαθμού χρόνια αποφρακτική πνευμονοπάθεια, η αγωγή με εισπνεόμενη βουδεσονίδα σε δόσεις 400mcg δύο φορές ημερησίως έδειξε, συγκριτικά με το placebo βραχυχρόνια επιβράδυνση της προοδευτικής μείωσης της FEV.

Στις συνιστώμενες δόσεις, η εισπνεόμενη βουδεσονίδα σε δόσεις προκαλεί σημαντικά μικρότερη επίδραση στη λειτουργία των επινεφριδίων απ' ό,τι η πρεδνιζόνη 10 mg, όπως φάνηκε από μελέτες διέγερσης επινεφριδίων μετά από χορήγηση ACTH.

Μετά από χορήγηση βουδεσονίδης σε δόσεις μέχρι 1600 mcg ημερησίως σε ενήλικες και μέχρι 800 mcg ημερησίως σε παιδιά, για διάστημα 3 μηνών, δεν βρέθηκε κλινικά σημαντική μεταβολή στα επίπεδα της κορτιζόλης του πλάσματος και στην απάντηση μετά από διέγερση επινεφριδίων μετά από χορήγηση ACTH. Μακροχρόνια παρακολούθηση για διάστημα μέχρι 52 εβδομάδων επιβεβαίωσε ελάχιστη καταστολή του άξονα Υποθάλαμος-Υπόφυση-Επινεφρίδια. Μελέτες σε υγιείς εθελοντές με εισπνεόμενη βουδεσονίδα σε δόσεις έδειξαν δόσοεξαρτώμενες επιδράσεις στα επίπεδα της κορτιζόλης του πλάσματος και των ούρων.

Σε παιδιά υπό θεραπεία για 2-6 χρόνια με εισπνεόμενη βουδεσονίδα σε δόσεις σε ημερήσια δόση μέχρι 400 mcg, δεν εμφανίστηκε επίδραση στην ανάπτυξή τους σε ύψος συγκριτικά με θεραπείες όπου δεν χορηγούνται στεροειδή. Παρόλα αυτά η μακροχρόνια επίδραση της βουδεσονίδης στην ανάπτυξη των παιδιών δεν είναι πλήρως γνωστή.

5.2 Φαρμακοκινητικές ιδιότητες

Απορρόφηση

Μετά από την εισπνοή βουδεσονίδης υπό μορφή κόνεως για εισπνοή σε δόσεις περίπου το 25-35% της μετρούμενης δόσης εναποτίθεται στους πνεύμονες, ποσοστό το οποίο είναι περίπου διπλάσιο από αυτό της χορήγησης μέσω συσκευών αερολύματος υπό πίεση.

Η μέγιστη συγκέντρωση στο πλάσμα μετά από την εισπνοή μίας δόσης 800 mcg βουδεσονίδης, είναι περίπου 4 nmol/L και επιτυγχάνεται μέσα σε διάστημα 30 λεπτών. Η συστηματική διαθεσιμότητα της βουδεσονίδης μέσω εισπνοών σε δόσεις έχει υπολογιστεί σε 38% της μετρούμενης από τη συσκευή δόσης και μόνο το 1/6 περίπου προέρχεται από το φάρμακο που καταπίνεται.

Κατανομή

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

Βιομετατροπή

Η ουσία υφίσταται εκτεταμένη βιομετατροπή πρώτης δίοδου (περίπου 90%) στο ήπαρ σε μεταβολίτες χαμηλής γλυκοκορτικοειδούς δραστηριότητας. Η γλυκοκορτικοειδική δραστηριότητα των κυριότερων μεταβολιτών της βουδεσονίδης δηλ. της 6β-hydroxybudesonide και της 16α-hydroxy-prednisolone είναι μικρότερη του 1% της μητρικής τους ουσίας. Η βουδεσονίδη απομακρύνεται μέσω μεταβολισμού και διασπάται κυρίως από το ένζυμο CYP3A4, μιας υποομάδας του κυτοχρώματος P450.

Απομάκρυνση

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) και ο χρόνος ημίσειας ζωής της στο πλάσμα μετά από ενδοφλέβια χορήγηση είναι μεταξύ 2-3 ωρών.

5.3 Προκλινικά στοιχεία ασφάλειας

Αποτελέσματα από μελέτες οξείας, 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 έξη 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 τριαμισινολόνης) 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.

6. ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΑ ΣΤΟΙΧΕΙΑ

6.1 Κατάλογος των εκδόχων

Oleic Acid, Ethanol, Norflurane.

6.2 Ασυμβατότητες

Δεν αναφέρονται

6.3 Διάρκεια ζωής

Αναγράφεται στην εξωτερική συσκευασία και στην ετικέτα ή στη βάση του φιαλιδίου (24 μήνες). Μην χρησιμοποιείτε το φάρμακο αν έχει παρέλθει η ημερομηνία λήξεώς του.

6.4 Ιδιαίτερες προφυλάξεις κατά τη φύλαξη του προϊόντος

Το PULMIVAL Inhaler πρέπει να διατηρείται κάτω από 30°C. Να αποφεύγεται η έκθεση του σε ηλιακό φως, υψηλές θερμοκρασίες και να μην καταψύχεται. Όπως και με τα περισσότερα φάρμακα που εισπνέονται από δοσιμετρικές συσκευές υπό πίεση, έτσι και το θεραπευτικό αποτέλεσμα του PULMIVAL Inhaler μπορεί να μειωθεί όταν η συσκευή είναι κρύα. Η συσκευή δεν πρέπει να σπάσει, να τρυπηθεί ή να καεί έστω και αν είναι άδεια.

6.5 Φύση και συστατικά του περιέκτη

Χάρτινο κουτί που περιέχει μια συσκευή με δοσιμετρική αντλία (1 φιαλίδιο των 10ml, 200 εισπνοές).

6.6 Οδηγίες χρήσης

1. Βγάζετε το καπάκι από το επιστόμιο και ελέγχετε μέσα και έξω ώστε να βεβαιωθείτε ότι το επιστόμιο είναι καθαρό.
2. Ανακινείτε καλά τη συσκευή πριν τη χρήση.
3. Κρατείστε τη συσκευή σε όρθια θέση με το επιστόμιο στο κάτω μέρος όπως δείχνει η εικόνα, με τον αντίχειρα στη βάση κάτω από το επιστόμιο. Εκπνεύστε όσο μπορείτε περισσότερο και μετά αμέσως...
4. Βάλτε το επιστόμιο στο στόμα σας και κρατείστε το σφικτά με τα χείλη αλλά μη το δαγκώσετε.
5. Αρχίστε να εισπνέετε από το στόμα ενώ συγχρόνως πιέστε προς τα κάτω τη συσκευή από την κορυφή για να ελευθερωθεί το φάρμακο συνεχίζοντας να εισπνέετε.
6. Κρατείστε την αναπνοή σας όσο μπορείτε περισσότερο, βγάλτε τη συσκευή από το στόμα και το δάκτυλο από την κορυφή της συσκευής.
7. Αν πρέπει να κάνετε και δεύτερη εισπνοή κρατείστε τη συσκευή σε όρθια θέση και περιμένετε περίπου μισό λεπτό πριν επαναλάβετε τα στάδια 2 μέχρι 6.
8. Μετά τη χρήση να ξαναβάζετε πάντοτε το καπάκι στο επιστόμιο για να μη μαζεύει σκόνη και χνούδια.

6.7 Κάτοχος άδειας κυκλοφορίας

Medicair Bioscience Laboratories CY LTD
Ελευθερίας 75,
Τ.Κ.: 3042, Λεμεσός
Κύπρος
Τηλ.: 2106669603

7. ΑΡΙΘΜΟΣ ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ

84203/18/07-02-2019

8. ΗΜΕΡΟΜΗΝΙΑ ΑΝΑΝΕΩΣΗΣ ΤΗΣ ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ

22-02-2010

9. ΗΜΕΡΟΜΗΝΙΑ ΑΝΑΘΕΩΡΗΣΕΩΣ ΤΟΥ ΚΕΙΜΕΝΟΥ

23-03-2023