

1. ΟΝΟΜΑΣΙΑ ΤΟΥ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΟΥ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ

SERBO 100 µg/dose Ρινικό εκνέφωμα, εναιώρημα

2. ΠΟΙΟΤΙΚΗ ΚΑΙ ΠΟΣΟΤΙΚΗ ΣΥΝΘΕΣΗ

Κάθε δόση (ψεκασμός) περιέχει 100 µg (2 mg/ml) βουδεσονίδης.

Έκδοχο με γνωστή δράση: Το SERBO Ρινικό εκνέφωμα, εναιώρημα περιέχει potassium sorbate 1,2 mg/ml.

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

3. ΦΑΡΜΑΚΟΤΕΧΝΙΚΗ ΜΟΡΦΗ

Ρινικό εκνέφωμα, εναιώρημα

4. ΚΛΙΝΙΚΕΣ ΠΛΗΡΟΦΟΡΙΕΣ

4.1 Θεραπευτικές ενδείξεις

Αντιμετώπιση των συμπτωμάτων της εποχιακής ή της χρόνιας αλλεργικής ρινίτιδας σε ενήλικες και παιδιά ηλικίας από 6 ετών και άνω.

Αντιμετώπιση των συμπτωμάτων της χρόνιας μη αλλεργικής ρινίτιδας μόνο σε ενήλικες.

Αντιμετώπιση των συμπτωμάτων της ρινικής απόφραξης που σχετίζεται με ρινικούς πολύποδες μόνο σε ενήλικες.

4.2 Δοσολογία και τρόπος χορήγησης

Δοσολογία

Η δοσολογία του ρινικού εκνεφώματος βουδεσονίδης συνιστάται να εξατομικεύεται.

Η δόση θα πρέπει πάντα να μειώνεται στο ελάχιστο που απαιτείται για τη διατήρηση του αποτελεσματικού ελέγχου των συμπτωμάτων.

Εποχιακή ή χρόνια αλλεργική ρινίτιδα

Η πλήρης δράση της βουδεσονίδης δεν επιτυγχάνεται παρά μόνο μετά από μερικές ημέρες θεραπείας. Η θεραπεία της εποχιακής ρινίτιδας θα πρέπει ν' αρχίζει κατά το δυνατόν, πριν από την έκθεση του ασθενούς στα αλλεργιογόνα.

Ενήλικες, ηλικιωμένοι και παιδιά ηλικίας από 6 ετών και άνω

Έναρξη θεραπείας

Η συνιστώμενη αρχική δόση είναι 200-400 µg συνολικά ημερησίως. Η δόση μπορεί να χορηγηθεί άπαξ ημερησίως το πρωί ή να καταναμηθεί σε δύο δόσεις πρωί και βράδυ ως εξής: 200 µg (2 δόσεις (ψεκασμοί) των 100 µg σε κάθε ρουθούνι το πρωί

ή

100 µg (1 δόση (ψεκασμός) των 100 µg) σε κάθε ρουθούνι το πρωί και το βράδυ.

Να μην χορηγείται περισσότερο από δύο φορές την ημέρα.

Δεν υπάρχουν στοιχεία που να αποδεικνύουν ότι ημερήσια δόση μεγαλύτερη αυξάνει την αποτελεσματικότητα.

Σε ασθενείς με εποχιακή και χρόνια αλλεργική ρινίτιδα, το ρινικό εκνέφωμα βουδεσονίδης έδειξε βελτίωση των ρινικών συμπτωμάτων μέσα σε διάστημα 10 ωρών μετά την πρώτη δόση (βλ. παράγραφο 5.1).

Δόση συντήρησης

Μετά την επίτευξη του επιθυμητού κλινικού αποτελέσματος, συνήθως σε διάστημα 1-2 εβδομάδων, η δόση συντήρησης θα πρέπει να περιορίζεται στην ελάχιστη δυνατή ποσότητα που είναι απαραίτητη για τον έλεγχο των συμπτωμάτων.

Επομένως, εάν επιτευχθεί το επιθυμητό κλινικό αποτέλεσμα, η δόση μπορεί να μειωθεί σε 200 μg το πρωί, δηλαδή 1 δόση (ψεκασμός) των 100 μg σε κάθε ρουθούνη το πρωί.

Κλινικές μελέτες έδειξαν ότι ακόμη και μικρότερη δόση συντήρησης βουδεσονίδης, μπορεί να είναι αποτελεσματική σε μερικούς ασθενείς.

Οι ασθενείς θα πρέπει να ενημερώνονται για τη σημασία της τακτικής λήψης της αγωγής.

Εναρξη της δράσης

Ο ασθενής πρέπει να ενημερώνεται ότι η πλήρης δράση της βουδεσονίδης δεν επιτυγχάνεται παρά μόνο μετά από μερικές ημέρες θεραπείας.

Η θεραπεία της εποχιακής ρινίτιδας θα πρέπει ν' αρχίζει κατά το δυνατόν, πριν από την έκθεση του ασθενούς στα αλλεργιογόνα.

Διάρκεια θεραπείας

Εάν τα συμπτώματα δεν ελέγχονται ή επιμένουν για περισσότερο από 2 εβδομάδες θεραπείας, πρέπει να αναζητηθεί ιατρική συμβουλή.

Αυτό το φάρμακο δεν πρέπει να χρησιμοποιείται συνεχώς για περισσότερο από 3 μήνες.

Ενίοτε καθίσταται αναγκαία και άλλη, ταυτόχρονη θεραπευτική αγωγή για την αντιμετώπιση των οφθαλμικών συμπτωμάτων, από την αλλεργία.

Παιδιά ηλικίας κάτω των 6 ετών

Δεν υπάρχουν δεδομένα για τη χρήση του ρινικού εκνεφώματος βουδεσονίδης σε παιδιά ηλικίας κάτω των 6 ετών για αυτή την ένδειξη, και γι' αυτό να μη χορηγείται σε αυτή την ομάδα ασθενών.

Τα παιδιά ηλικίας από 6 ετών και άνω θα πρέπει να χρησιμοποιούν το ρινικό εκνέφωμα βουδεσονίδης μόνο υπό την επίβλεψη ενός ενηλίκου για να διασφαλίζεται η σωστή δοσολογία και χρήση του.

Χρόνια μη αλλεργική ρινίτιδα μόνο σε ενήλικες

Δοσολογία ως ανωτέρω αναφέρεται.

Παιδιατρικός πληθυσμός

Δεν ενδείκνυται για την ένδειξη αυτή σε παιδιά ηλικίας κάτω των 18 ετών, διότι στις κλινικές μελέτες με ρινικό εκνέφωμα βουδεσονίδης δεν συμπεριελήφθη ικανός αριθμός παιδιών.

Ρινικοί πολύποδες σε ενήλικες

Η συνιστώμενη δόση είναι 200μg δύο φορές την ημέρα (1 δόση (ψεκασμός) των 100 μg σε κάθε ρουθούνη το πρωί και το βράδυ, για διάστημα μέχρι 3 μήνες.

Παιδιατρικός πληθυσμός

Δε υπάρχουν δεδομένα για τη χρήση του ρινικού εκνεφώματος βουδεσονίδης σε παιδιά ηλικίας κάτω των 18 ετών για αυτή την ένδειξη, γι' αυτό χορηγείται μόνο σε ενήλικες.

Τρόπος χορήγησης

Για ρινική εισπνοή.

Για οδηγίες χρήσης βλέπε παράγραφο 6.6.

4.3 Αντενδείξεις

Υπερευαισθησία 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

Εάν τα συμπτώματα δεν βελτιώνονται ή βελτιώνονται αλλά δεν ελέγχονται επαρκώς μέσα σε 2 εβδομάδες θεραπείας, πρέπει να αναζητηθεί ιατρική συμβουλή.

Αυτό το φάρμακο δεν πρέπει να χρησιμοποιείται συνεχώς για περισσότερο από 3 μήνες.

Ωστόσο εάν κριθεί αναγκαία μακροχρόνια αγωγή, θα πρέπει να ελέγχεται ο ρινικός βλεννογόμος, κάθε έξι μήνες.

Ενίοτε καθίσταται αναγκαία και άλλη, ταυτόχρονη θεραπευτική αγωγή για την αντιμετώπιση των οφθαλμικών συμπτωμάτων από την αλλεργία.

Είναι πιθανή η εμφάνιση συστηματικών επιδράσεων μετά τη χρήση κάποιου ρινικού κορτικοστεροειδούς, ιδιαίτερα κατά τη συνταγογράφηση υψηλών δόσεων για μεγάλες χρονικές περιόδους. Η εμφάνιση αυτών των επιδράσεων είναι πολύ λιγότερο πιθανή με τη ενδορινική 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 ρινικού κορτικοστεροειδούς να ρυθμίζεται στη μικρότερη αποτελεσματική δόση.

Ασθενείς στους οποίους απαιτείται θεραπεία με υψηλότερες από τις συνιστώμενες δόσεις κορτικοστεροειδών μπορεί να βρίσκονται σε κίνδυνο κλινικώς σημαντικά μειωμένης λειτουργίας των επινεφριδίων. Εάν υπάρχει ένδειξη για χρήση υψηλότερων από των συνιστώμενων δόσεων ή κλινικώς σημαντικά μειωμένης λειτουργίας των επινεφριδίων, θα

πρέπει να εξεταστεί η επιπρόσθετη κάλυψη με κορτικοστεροειδή από το στόμα κατά τη διάρκεια περιόδων stress ή σε επιλεκτικές χειρουργικές επεμβάσεις.

Ιδιαίτερη προσοχή μπορεί να απαιτείται σε ασθενείς με ενεργή ή λανθάνουσα πνευμονική φυματίωση και σε ασθενείς με μυκητιασικής ή ιογενούς αιτιολογίας λοιμώξεις των αεραγωγών. Οι ασθενείς θα πρέπει να συμβουλευτούν έναν γιατρό εάν εμφανίσουν σημεία ή συμπτώματα λοίμωξης, όπως επίμονο πυρετό, ενώ παίρνουν αυτό το φάρμακο.

Ιδιαίτερη προσοχή απαιτείται όταν υπάρχει λοίμωξη στις ρινικές διόδους ή στα ιγμόρεια.

Συνιστάται προσοχή σε ασθενείς που:

- Χρησιμοποιούν κορτικοστεροειδή για καταστάσεις όπως άσθμα, αλλεργίες ή δερματικό εξάνθημα (βλ. παρακάτω Εξαρτημένοι από κορτικοειδή ασθενείς).
- Επί του παρόντος έχουν ήδη ή έχουν εκτεθεί σε ανεμοβλογιά ή ιλαρά.
- Έχουν σοβαρές ή συχνές αιμορραγίες από τη μύτη ή έχουν πρόσφατα έλκη στη μύτη ή έχουν κάνει χειρουργική επέμβαση στη μύτη ή έχουν τραυματισμό στη μύτη, τα οποία δεν έχουν επουλωθεί.
- Έχουν ποτέ διαγνωσθεί με γλαύκωμα ή καταρράκτη.
- Έχουν μολύνσεις ματιών ή διαβήτη.

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 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.

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

Δεν υπάρχουν δεδομένα για τη χρήση αυτού του φαρμάκου σε παιδιά ηλικίας κάτω των 6 ετών στην ένδειξη «Εποχιακή ή χρόνια αλλεργική ρινίτιδα» και σε παιδιά ηλικίας κάτω των 18 ετών στις ενδείξεις «Χρόνια μη αλλεργική ρινίτιδα» και «Ρινικοί πολύποδες», και γι' αυτό να μη χορηγείται σε αυτές τις ηλικιακές ομάδες ασθενών.

Τα αποτελέσματα μακροχρόνιας θεραπείας των ρινικώς χορηγούμενων στεροειδών στα παιδιά δεν είναι πλήρως γνωστά.

Οι θεράποντες ιατροί θα πρέπει να παρακολουθούν στενά τον ρυθμό ανάπτυξης των παιδιών που λαμβάνουν γλυκοκορτικοστεροειδή από οποιαδήποτε οδό χορήγησης, για μεγάλο χρονικό διάστημα και να σταθμίζουν τα οφέλη της θεραπείας ως προς την πιθανότητα καθυστέρησης της ανάπτυξης.

Επίδραση στην ανάπτυξη

Συνιστάται να παρακολουθείται τακτικά το ύψος των παιδιών που λαμβάνουν μακροχρόνια θεραπεία με ρινικά κορτικοστεροειδή. Εάν η ανάπτυξη επιβραδύνεται, η θεραπεία θα πρέπει να αξιολογηθεί εκ νέου με στόχο τη μείωση της δόσης του κορτικοστεροειδούς. Επιπλέον, θα πρέπει να εξετασθεί η παραπομπή του ασθενούς σε ειδικό για το αναπνευστικό σύστημα παιδίατρο.

Επιβράδυνση της ανάπτυξης έχει αναφερθεί σε παιδιά που λαμβάνουν ρινικά κορτικοστεροειδή σε εγκεκριμένες δόσεις.

Έως ότου αποκτηθεί περισσότερη εμπειρία δεν συνιστάται μακροχρόνια θεραπεία με στεροειδή σε παιδιά.

Ασθενείς υπό ανοσοκατασταλτική θεραπεία

Τα παιδιά υπό ανοσοκατασταλτική θεραπεία είναι πιο επιρρεπή σε λοιμώξεις απ' ό,τι τα υγιή, όπως για παράδειγμα, σε νοσήματα όπως η ανεμοβλογιά ή η ιλαρά. Στα παιδιά αυτά ή σε ενήλικους που δεν έχουν ανοσία σ' αυτά τα νοσήματα, θα πρέπει ν' αποφεύγεται με ιδιαίτερη προσοχή τυχόν έκθεσή τους.

Εξαρτημένοι από κορτικοειδή ασθενείς

Η συγχορήγηση του ρινικού εκνεφώματος βουδεσονίδης με άλλο στεροειδές για εισπνοές από του στόματος, μπορεί να αυξήσει τον κίνδυνο εμφάνισης σημείων ή συμπτωμάτων υπερδοσολογίας από κορτικοστεροειδή και/ή καταστολής του άξονα Υποθαλάμου – Υπόφυσης – Επινεφριδίων (ΥΥΕ).

Ιδιαίτερη προσοχή απαιτείται κατά τη μετάβαση ασθενών από θεραπείες με από του στόματος χορηγούμενα κορτικοστεροειδή σε ρινικό εκνέφωμα βουδεσονίδης, ιδιαίτερα αν υπάρχει υπόνοια ότι η λειτουργία των επινεφριδίων τους είναι μειωμένη, καθώς αναμένονται μεταβολές στη λειτουργία του άξονα Υποθαλάμου – Υπόφυσης - Επινεφριδίων (ΥΥΕ).

Σε περίπτωση που χρησιμοποιείται ταυτόχρονα άλλο στεροειδές για εισπνοές από του στόματος, θα πρέπει να προσαρμόζεται το άθροισμα της δοσολογίας από τη μύτη και το στόμα ώστε να αποφεύγονται οι ανεπιθύμητες ενέργειες των στεροειδών ιδίως στα παιδιά.

Προειδοποίηση σχετικά με περιεχόμενο έκδοχο

Το SERBO Ρινικό εκνέφωμα, εναιώρημα περιέχει potassium sorbate το οποίο μπορεί να προκαλέσει τοπικές δερματικές αντιδράσεις (π.χ. δερματίτιδα επαφής).

Τα κατωτέρω ισχύουν γενικώς για τα κορτικοειδή

Η μακροχρόνια χορήγηση γλυκοκορτικοειδών οδηγεί, όπως προαναφέρθηκε σε καταστολή του άξονα Υποθαλάμου – Υπόφυσης - Επινεφριδίων (ΥΥΕ), δηλαδή σε αναστολή της φλοιοεπινεφριδικής 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.

Σε μερικές περιπτώσεις τα συμπτώματα μπορεί να δίνουν την κλινική εικόνα υποτροπής της νόσου για την οποία ο ασθενής θεραπευόταν. Έτσι μετά την επίτευξη του επιθυμητού θεραπευτικού αποτελέσματος, η δόση πρέπει να μειώνεται βαθμιαία μέχρι την ελάχιστη αποτελεσματική. Επίσης θα πρέπει να προσαρμόζεται ανάλογα με την έξαρση ή ύφεση της νόσου, την εξατομικευμένη ανταπόκριση του ασθενή και την έκθεση σε συγκινησιακά ή φυσικά stress (λοιμώξεις, χειρήσεις, τραυματισμοί, κλπ). Μετά τη διακοπή για χρονικό διάστημα ενός έτους περίπου, ο ασθενής βρίσκεται στο δυνητικό κίνδυνο εξέλιξης φλοιοεπινεφριδικής ανεπάρκειας σε

περιπτώσεις *stress* και πρέπει να αντιμετωπίζεται με χορήγηση αυξημένων δόσεων.

4.5 Αλληλεπιδράσεις με άλλα φαρμακευτικά προϊόντα και άλλες μορφές αλληλεπίδρασης

Δεν έχει παρατηρηθεί αλληλεπίδραση της βουδεσονίδης με κανένα από τα φάρμακα που χρησιμοποιούνται για τη θεραπεία της ρινίτιδας.

Ο μεταβολισμός της βουδεσονίδης γίνεται κυρίως από το CYP3A, μια υποομάδα του κυτοχρώματος P450. Οι αναστολείς αυτού του ενζύμου, π.χ. η ιτρακοναζόλη, η κετοκοναζόλη, η κλαριθρομυκίνη, οι αναστολείς της HIV πρωτεάσης (αταζαναβίρη, ινδιναβίρη, νελφίναβίρη, ριτοναβίρη, σακουιναβίρη) ή η κομπισιστάτη, μπορούν επομένως να αυξήσουν τη συστηματική έκθεση στη βουδεσονίδα (βλέπε παράγραφο 4.4 και 5.2). Ο συνδυασμός του του ρινικού εκνεφώματος βουδεσονίδης με ισχυρούς αναστολείς 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. 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).

Εάν το ρινικό εκνέφωμα βουδεσονίδης συγχωρηγείται με αντιμυκητιασικά (όπως η ιτρακοναζόλη και η κετοκοναζόλη) το χρονικό διάστημα μεταξύ των θεραπειών πρέπει να είναι όσο το δυνατόν μεγαλύτερο. Μπορεί να εξετασθεί το ενδεχόμενο μείωσης της δόσης της βουδεσονίδης.

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).

Τα κατωτέρω ισχύουν γενικώς για τα κορτικοειδή

Με φαινοτοϊνή, φαινοβαρβιτάλη, εφεδρίνη και ριφαμπικίνη μειώνεται η δραστηριότητα 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 δόσεών τους.

4.6 Γονιμότητα, κύηση και γαλουχία

Κύηση

Τα αποτελέσματα από προοπτικές επιδημιολογικές μελέτες και από την παγκόσμια εμπειρία μετά την κυκλοφορία του φαρμάκου στην αγορά, δείχνουν μη αυξημένο κίνδυνο για συνολικές συγγενείς δυσμορφίες από τη χρήση εισπνεόμενης ή ενδορινικής βουδεσονίδης στην αρχή της εγκυμοσύνης.

Όπως και με άλλα φάρμακα, το όφελος χορήγησης του ρινικού εκνεφώματος βουδεσονίδης κατά τη διάρκεια της κύησης για τη μητέρα πρέπει να εκτιμάται έναντι των κινδύνων για το έμβρυο.

Θηλασμός

Η βουδεσονίδη απεκκρίνεται στο μητρικό γάλα. Ωστόσο, όταν το ρινικό εκνέφωμα βουδεσονίδης χορηγείται σε θεραπευτικές δόσεις δεν αναμένονται επιδράσεις στα παιδιά που θηλάζουν, καθώς η συστηματική έκθεση της μητέρας μετά από ενδορινική χορήγηση είναι χαμηλή οπότε αναμένεται ελάχιστη έκθεση στην ενδορινικά χορηγούμενη βουδεσονίδη και στα βρέφη που θηλάζουν.

Το ρινικό εκνέφωμα βουδεσονίδης μπορεί να χρησιμοποιηθεί κατά τη διάρκεια του θηλασμού μόνο όταν τα οφέλη της μητέρας υπερτερούν 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 των βρεφών που θηλάζουν στη βουδεσονίδη.

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 1/600η 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 ρινικό εκνέφωμα βουδεσονίδης μπορεί να έχει μέτρια επίδραση στην ικανότητα οδήγησης και χειρισμού μηχανημάτων. Αυτό το φάρμακο μπορεί να προκαλέσει θολή όραση. 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 ανεπιθύμητες ενέργειες που εντοπίστηκαν κατά τη διάρκεια κλινικών δοκιμών και από την εμπειρία μετά την κυκλοφορία της βουδεσονίδης αναφέρονται παρακάτω σύμφωνα με την Κατηγορία Οργανικού Συστήματος.

Οι συχνότητες ορίζονται σύμφωνα με τις τρέχουσες οδηγίες, 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 μπορούν να εκτιμηθούν με βάση τα διαθέσιμα δεδομένα).

Οι ανεπιθύμητες ενέργειες παρουσιάζονται κατά κατηγορία συχνότητας βάσει 1) της επίπτωσης σε κατάλληλα σχεδιασμένες κλινικές δοκιμές ή επιδημιολογικές μελέτες, εάν υπάρχουν, ή 2) όταν η συχνότητα εμφάνισης δεν είναι διαθέσιμη, η κατηγορία συχνότητας παρατίθεται ως Μη γνωστή.

| Κατηγορία Οργανικού Συστήματος | Συχνότητα | Ανεπιθύμητη ενέργεια φαρμάκου |
|--|---------------------------|---|
| Διαταραχές του ανοσοποιητικού συστήματος | Όχι συχνές Σπάνιες | Άμεσες και όψιμες αντιδράσεις υπερευαισθησίας οι οποίες περιλαμβάνουν ερύθημα, κνίδωση, εξάνθημα, δερματίτιδα, αγγειοοίδημα και κνησμό Αναφυλακτική αντίδραση |
| Διαταραχές του ενδοκρινικού συστήματος | Σπάνιες | Ενδείξεις και συμπτώματα συστηματικών επιδράσεων των κορτικοστεροειδών, συμπεριλαμβανομένων της καταστολής των επινεφριδίων και της επιβράδυνσης της ανάπτυξης |
| Οφθαλμικές διαταραχές | Σπάνιες Μη γνωστές | Όραση, θολή (βλ. επίσης παράγραφο 4.4) Αυξημένη ενδοφθάλμια πίεση ή γλαύκωμα Καταρράκτης |
| Διαταραχές του αναπνευστικού συστήματος, του θώρακα και του μεσοθωρακίου | Συχνές Σπάνιες | Αιμορραγικό έκκριμα και επίσταξη Ερεθισμός της ρινός (πταρμός, νυγμός και ξηρότητα) Εξελκώσεις του ρινικού βλεννογόνου Διάτρηση ρινικού διαφράγματος Δυσφωνία |
| Διαταραχές του δέρματος και του υποδόριου ιστού | Σπάνιες | Μώλωπας* |
| Διαταραχές του μυοσκελετικού συστήματος και του συνδετικού ιστού | Όχι συχνές | Μυϊκός σπασμός |

*Με βάση αναγωγή από άλλες μορφές βουδεσονίδης/κορτικοστεροειδών

Σε σπάνιες περιπτώσεις, σημεία ή συμπτώματα ανεπιθύμητων ενεργειών των συστηματικών γλυκοκορτικοστεροειδών όπως σύνδρομο Cushing, χαρακτηριστικά συνδρόμου Cushing, ψυχοκινητική υπερδραστηριότητα, διαταραχές ύπνου, ανησυχία, κατάθλιψη ή επιθετικότητα

(κυρίως στα παιδιά), ενδέχεται να παρουσιαστούν με ρινικά γλυκοκορτικοστεροειδή, πιθανώς ανάλογα με τη δόση, το χρόνο έκθεσης, την ταυτόχρονη και προηγούμενη έκθεση σε κορτικοστεροειδή και την ατομική ευαισθησία (βλ. επίσης παράγραφο 4.4).

Παιδιατρικός πληθυσμός

Έχει αναφερθεί καθυστέρηση της ανάπτυξης στα παιδιά υπό θεραπεία με ενδορινικά στεροειδή. Λόγω του κινδύνου της καθυστέρησης της ανάπτυξης στον παιδιατρικό πληθυσμό, η ανάπτυξη θα πρέπει να παρακολουθείται όπως περιγράφεται στην παράγραφο 4.4.

Τα κατωτέρω ισχύουν γενικώς για τα κορτικοειδή

Τόσο τα φυσικά γλυκοκορτικοειδή, 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, υποκαλσιαιμία, 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, καλοήγησ 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

Η χορήγηση του ρινικού εκνεφώματος βουδεσονίδης, ακόμα και σε υπερβολικές δόσεις, δεν αποτελεί κλινικό πρόβλημα.

Εισπνοή υψηλών δόσεων κορτικοστεροειδών μπορεί να οδηγήσει σε καταστολή της λειτουργίας του άξονα υποθαλάμου-υπόφυσης-επινεφριδίων.

5. ΦΑΡΜΑΚΟΛΟΓΙΚΕΣ ΙΔΙΟΤΗΤΕΣ

5.1 Φαρμακοδυναμικές ιδιότητες

Φαρμακοθεραπευτική κατηγορία: Αποσυμφορητικά του ρινικού βλεννογόνου και άλλα σκευάσματα για τοπική χορήγηση, Κορτικοστεροειδή
Κωδικός ATC: R01A D05

Η βουδεσονίδη είναι ένα μη αλογονωμένο γλυκοκορτικοειδές με ισχυρή τοπική αντιφλεγμονώδη δράση στο αναπνευστικό σύστημα.

Χρησιμοποιείται ενδορινικά για την προφύλαξη και τη θεραπεία της αλλεργικής ρινίτιδας. Τα ενδορινικά κορτικοστεροειδή μεταβολίζονται γρήγορα σε λιγότερο ενεργούς μεταβολίτες, απορροφούνται ελάχιστα και έχουν συσχετιστεί με λίγες συστηματικές ανεπιθύμητες ενέργειες. Μελέτες έχουν δείξει ότι ο έλεγχος των συμπτωμάτων αλλεργικής ρινίτιδας από ενδορινικά κορτικοστεροειδή εξαρτάται από την τοπική δραστηριότητα.

Τοπική αντιφλεγμονώδης δράση

Η δραστηριότητα γλυκοκορτικοειδών είναι στενά σχετιζόμενη με τη συγγένεια πρόσδεσης του υποδοχέα γλυκοκορτικοειδούς (GR) εντός του κυττάρου στόχου. Αυτή η δέσμευση υποδοχέα προκαλεί μια σειρά βιοχημικών αντιδράσεων εντός του κυττάρου στόχου, επηρεάζοντας έτσι την ταχύτητα της πρωτεϊνικής σύνθεσης. Αυτό είναι υπεύθυνο για την αντιφλεγμονώδη δράση των γλυκοκορτικοειδών. Μετά την ενεργοποίηση του GR, υπάρχει μείωση στην παραγωγή κυτοκινών και άλλων φλεγμονωδών μεσολαβητών όπως οι κινίνες, η ισταμίνη και ο παράγοντας ενεργοποίησης αιμοπεταλίων. Τα κορτικοστεροειδή μειώνουν επίσης τον αριθμό των κυκλοφορούντων T λεμφοκυττάρων και αναστέλλουν την ενεργοποίηση άλλων T λεμφοκυττάρων. Η αναστολή των T λεμφοκυττάρων και της παραγωγής κυτοκίνης μειώνει την πρόσληψη και την εισροή κυκλοφορούντων ηωσινοφίλων, μακροφάγων και βασεόφιλων στο ρινικό επιθήλιο.

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

Μια κλινική μελέτη εποχιακής ρινίτιδας που συνέκρινε την ενδορρινικώς (αερόλυμα υπό πίεση (pMDI)) και από του στόματος χορηγούμενη βουδεσονίδα με εικονικό φάρμακο έδειξε πως το θεραπευτικό αποτέλεσμα της βουδεσονίδης μπορεί να εξηγηθεί πλήρως από την τοπική δράση της ουσίας.

Η βουδεσονίδα που χορηγείται προφυλακτικά έχει δείξει προστατευτική δράση στην ρινικώς προκαλούμενη ηωσινοφιλία και υπερευαισθησία.

Σε ασθενείς με εποχιακή και χρόνια αλλεργική ρινίτιδα, το ρινικό εκνέφωμα βουδεσονίδης έδειξε βελτίωση των ρινικών συμπτωμάτων (έναντι του εικονικού φαρμάκου) μέσα σε διάστημα 10 ωρών μετά την πρώτη δόση. Αυτό βασίζεται, σε δύο διπλές-τυφλές, ελεγχόμενες με εικονικό φάρμακο, τυχαιοποιημένες, παράλληλων ομάδων μελέτες, μία με ασθενείς με εποχιακή αλλεργική ρινίτιδα που εκτέθηκαν σε γύρη φυτού αμβροσίας σε μία Μονάδα Περιβαλλοντολογικής Έκθεσης (EEU) και μία σε τεσσάρων εβδομάδων πολυκεντρική μελέτη σε ασθενείς με χρόνια αλλεργική ρινίτιδα.

Κλινική αποτελεσματικότητα

Η θεραπευτική αποτελεσματικότητα του ρινικού εκνεφώματος βουδεσονίδης έχει αξιολογηθεί σε αρκετές χιλιάδες ενήλικες και παιδιά. Οι περισσότερες μελέτες διεξήχθησαν με χορηγούμενες δόσεις ρινικού εκνεφώματος βουδεσονίδης των 32 έως 256 μg, ενδορρινικά μία φορά ημερησίως. Παραδείγματα αντιπροσωπευτικών μελετών για την αξιολόγηση της χρήσης του ρινικού εκνεφώματος βουδεσονίδης στη θεραπεία παιδιών με εποχιακή και χρόνια αλλεργική ρινίτιδα παρέχονται παρακάτω. Η μεταβλητή πρωταρχικής αποτελεσματικότητας ήταν η συνολική βαθμολογία ρινικών συμπτωμάτων (CNSS), που είναι το άθροισμα της μεμονωμένης βαθμολογίας ρινικών συμπτωμάτων για τρία ρινικά συμπτώματα (συμφόρηση, ρινική καταρροή και πταρμός, με κάθε ένα να βαθμολογείται από το 0 ως 3).

Εποχιακή αλλεργική ρινίτιδα

Παιδιατρικός πληθυσμός

Μια τυχαιοποιημένη, διπλά τυφλή, ελεγχόμενη με εικονικό φάρμακο, παράλληλων ομάδων μελέτη 2 εβδομάδων αξιολόγησε την αποτελεσματικότητα και την ασφάλεια του ρινικού εκνεφώματος βουδεσονίδης 16, 32 και 64 μg μία φορά ημερησίως σε 400 παιδιά (ηλικίας 2 έως 5 ετών) με αλλεργική ρινίτιδα (εποχική ή χρόνια). Υπήρξε μια σημαντική μείωση από την εναρκτήρια CNSS σε όλες τις ομάδες θεραπείας, συμπεριλαμβανομένης και εκείνης με το εικονικό φάρμακο. Η διαφορά μεταξύ της θεραπείας με το ρινικό εκνέφωμα βουδεσονίδης 64 μg και το εικονικό φάρμακο δεν ήταν στατιστικά σημαντική.

Χρόνια αλλεργική ρινίτιδα Παιδιατρικός πληθυσμός

Μια τυχαιοποιημένη, διπλά τυφλή, ελεγχόμενη με εικονικό φάρμακο, παράλληλων ομάδων μελέτη 6 εβδομάδων αξιολόγησε την αποτελεσματικότητα και την ασφάλεια του ρινικού εκνεφώματος βουδεσονίδης 128 μg μία φορά ημερησίως σε 202 παιδιά (ηλικίας 6 έως 16 ετών) με χρόνια αλλεργική ρινίτιδα. Οι μεταβλητές πρωταρχικής αποτελεσματικότητας ήταν η CNSS και οι τιμές μέτρησης της μέγιστης ρινικής αναπνευστικής ροής (PNIF). Το ρινικό εκνέφωμα βουδεσονίδης βελτίωσε τις CNSS και PNIF στατιστικά σημαντικά σε σχέση με το εικονικό φάρμακο. Η έναρξη της δράσης για το ρινικό εκνέφωμα βουδεσονίδης ήταν 12 ώρες μετά την πρώτη δόση για την CNSS και 48 ώρες για την PNIF.

Κλινική ασφάλεια

Παιδιατρικός πληθυσμός

Σε μια τυχαιοποιημένη, διπλά τυφλή, ελεγχόμενη με εικονικό φάρμακο μελέτη για την ανάπτυξη, 229 παιδιά προεφηβικής ηλικίας, από 4 έως 8 ετών, έλαβαν ρινικό εκνέφωμα βουδεσονίδης 64 μg εφάπαξ ημερησίως ή εικονικό φάρμακο για 12 μήνες, μετά από μια εξαμήνη χρονική περίοδο αναφοράς. Στη μελέτη αυτή, μετά από 12 μήνες θεραπείας η ταχύτητα ανάπτυξης ήταν παρόμοια μεταξύ των ομάδων που λάμβαναν ρινικό εκνέφωμα βουδεσονίδης και εικονικό φάρμακο: η μέση διαφορά στην ταχύτητα ανάπτυξης (εικονικό φάρμακο- ρινικό εκνέφωμα βουδεσονίδης ήταν 0,27 cm/έτος (95% διάστημα εμπιστοσύνης: - 0,07 έως 0,62).

Επίδραση στη συγκέντρωση της κορτιζόλης στο πλάσμα

Στις συνιστώμενες δόσεις το ρινικό εκνέφωμα βουδεσονίδης δεν προκαλεί, σε ασθενείς με ρινίτιδα, κλινικά σημαντικές μεταβολές τόσο στα βασικά επίπεδα κορτιζόλης στο πλάσμα όσο και στην απάντηση μετά από διέγερση επινεφριδίων με χορήγηση ACTH. Ωστόσο, δοσοεξαρτώμενη καταστολή της κορτιζόλης στο πλάσμα και στα ούρα έχει παρατηρηθεί μετά από χορήγηση του ρινικού εκνεφώματος βουδεσονίδης για μικρό χρονικό διάστημα σε υγιείς εθελοντές.

5.2 Φαρμακοκινητικές ιδιότητες

Απορρόφηση

Η βουδεσονίδη είναι μετρίως λιπόφιλη και η συστηματική έκθεση οφείλεται κυρίως στην ταχεία απορρόφησή της μέσω του ρινικού βλεννογόνου. Η συστηματική βιοδιαθεσιμότητα της βουδεσονίδης μετά από ενδορινική χορήγηση είναι 6 έως 16%.

Όσον αφορά στη δοσιμετρική χορήγηση, η συστηματική βιοδιαθεσιμότητα της βουδεσονίδης χορηγούμενης ως ρινικό εκνέφωμα βουδεσονίδης είναι 33%. Στους ενήλικες, η μέγιστη συγκέντρωση στο πλάσμα μετά από χορήγηση 256 μg βουδεσονίδης με τη μορφή του ρινικού εκνεφώματος βουδεσονίδης είναι 0,64 nmol/l και επιτυγχάνεται μέσα σε 0,7 ώρες. Η περιοχή κάτω από την καμπύλη (AUC) μετά τη χορήγηση 256 μg βουδεσονίδης με τη μορφή του ρινικού εκνεφώματος βουδεσονίδης είναι ίση με 2,7 nmol*h/L σε ενήλικες.

Κατανομή

Η βουδεσονίδη κατανέμεται ευρέως στους ιστούς. Τα επιμερή της βουδεσονίδης έχουν μεγάλους όγκους κατανομής (424L για τη βουδεσονίδη 22R και 245L για τη βουδεσονίδη 22S. Η 22R βουδεσονίδη έχει μεγαλύτερο όγκο κατανομής από το 22S επιμερές λόγω της μεγαλύτερης λιποφιλότητάς του. Σε σταθερή κατάσταση, η ενεργή μη δεσμευμένη μορφή βουδεσονίδης έχει όγκο κατανομής περίπου 3 l/kg, τόσο σε ενήλικες όσο και σε παιδιά. Η σύνδεση με τις πρωτεΐνες του πλάσματος κυμαίνεται μεταξύ 85-90%.

Βιομετασχηματισμός

Η βουδεσονίδη μεταβολίζεται στο ήπαρ κυρίως μέσω οξειδωτικών και αναγωγικών οδών. Η βουδεσονίδη υφίσταται εκτεταμένη βιομετατροπή (περίπου 90%) ήδη από την πρώτη δίοδο

από το ήπαρ, σε μεταβολίτες χαμηλής γλυκοκορτικοειδούς δραστηριότητας. Η γλυκοκορτικοειδική δραστηριότητα των κυριότερων μεταβολιτών της βουδεσονίδης, δηλ. της 6β-hydroxybudesonide και της 16α-hydroxy-prednisolone, που έχουν παρόμοιο χρόνο ημίσειας ζωής, είναι μικρότερη του 1% της μητρικής ουσίας. Γι' αυτό το λόγο είναι σχετικά ανενεργές σε σύγκριση με τη βουδεσονίδα κι έχουν λιγότερο από το 1% της αντιφλεγμονώδους δράσης της. Η βουδεσονίδα μεταβολίζεται στο ήπαρ κυρίως από το ένζυμο CYP3A4, μία υποομάδα του κυτοχρώματος P450. Η βουδεσονίδα δεν υφίσταται τοπική μεταβολική αδρανοποίηση στην μύτη.

Αποβολή

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

Γραμμικότητα

Η κινητική της βουδεσονίδης στις κλινικά σημαντικές δόσεις είναι δόσοεξαρτώμενη.

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 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. Η περιοχή κάτω από την καμπύλη (AUC) μετά τη χορήγηση σε παιδιά 256 μg βουδεσονίδης με τη μορφή του ρινικού εκνεφώματος βουδεσονίδης είναι ίση με 5,5 nmol·h/l, ενδεικτικό υψηλότερης συστηματικής έκθεσης των παιδιών στα γλυκοκορτικοστεροειδή. Σε κλινικά συνιστώμενες δόσεις, η φαρμακοκινητική της βουδεσονίδης είναι ανάλογη της δόσης και η έκθεση του πλάσματος σχετίζεται με το βάρος του ασθενούς. Ως εκ τούτου αυτό πρέπει να λαμβάνεται υπόψη κατά τον καθορισμό των παιδιατρικών δόσεων.

Ηλικιωμένοι

Δεν υπάρχουν διαθέσιμα φαρμακοκινητικά δεδομένα βουδεσονίδης σε ηλικιωμένους ασθενείς.

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 που μελετήθηκαν (βεκλομεθαζόνη διπροπιονική, ακετονίδιο τριαμσινολόνης).

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

Η βουδεσονίδα σε μελέτες μεταλλαξιογένεσης που έγιναν σε 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 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 ενδεδειγμένες δόσεις.

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

6. ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΕΣ ΠΛΗΡΟΦΟΡΙΕΣ

6.1 Κατάλογος εκδόχων

Cellulose και carmellose sodium
Dextrose (glucose) anhydrous
Polysorbate 80
Edetate disodium
Potassium sorbate
Water purified

6.2 Ασυμβατότητες

Δεν εφαρμόζεται.

6.3 Διάρκεια ζωής

24 μήνες

6.4 Ιδιαίτερες προφυλάξεις κατά την φύλαξη του προϊόντος

Μη φυλάσσετε σε θερμοκρασία μεγαλύτερη των 25° C.

6.5 Φύση και συστατικά του περιέκτη

Χάρτινο κουτί που περιέχει ένα γυάλινο φιαλίδιο χρώματος καραμελέ το οποίο περιέχει 10 ml (200 δόσεις) ρινικού εκνεφώματος, εναιωρήματος. Το φιαλίδιο πωματίζεται με δοσομετρική βαλβίδα για ψεκασμούς των 100 µg/δόση. Το ρύγχος της βαλβίδας καλύπτεται με πλαστικό πώμα.

6.6 Ιδιαίτερες προφυλάξεις απόρριψης και άλλος χειρισμός

Καμία ειδική υποχρέωση για απόρριψη.

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

ΟΔΗΓΙΕΣ ΧΡΗΣΗΣ

Διαβάστε τις οδηγίες πριν από τη χρήση του SERBO και ακολουθήστε τις προσεκτικά.

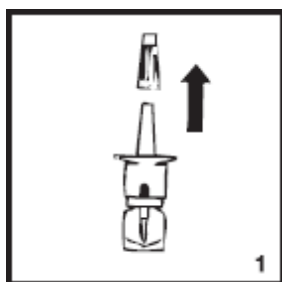
Τα παιδιά θα πρέπει να χρησιμοποιούν το ρινικό εκνέφωμα SERBO μόνο υπό την επίβλεψη ενός ενήλικου για να διασφαλίζεται η σωστή δοσολογία και χρήση του.

Πώς να προετοιμάσετε τη συσκευή για χρήση

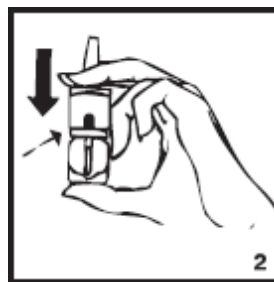
Προσοχή: Πριν χρησιμοποιήσετε για πρώτη φορά το SERBO, η αντλία θα πρέπει να ενεργοποιηθεί (να “φορτωθεί” με φάρμακο).

Γι’ αυτό ανακινήστε το φιαλίδιο, αφαιρέστε το προστατευτικό καπάκι (βλέπε εικόνα 1) και μετά ψεκάστε μερικές φορές στον αέρα (5-10 φορές) κρατώντας όρθιο το φιαλίδιο, έτσι ώστε να παρέχεται ένα ομοιόμορφο νέφος σταγονιδίων (βλέπε εικόνα 2).

Σε περίπτωση που το φάρμακο δεν χρησιμοποιείται καθημερινά (εάν περάσει χρονική περίοδος άνω των 24 ωρών), η αντλία θα πρέπει να ενεργοποιηθεί ξανά. Μετά την πρώτη φορά θεωρείται αρκετό να ψεκάσετε μια μόνο φορά στον αέρα.



Εικόνα 1



Εικόνα 2

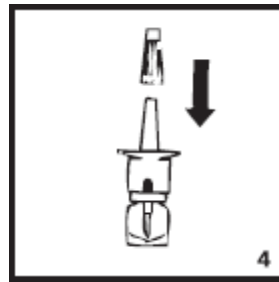
Πώς να χρησιμοποιείτε το SERBO

Για να λάβετε μια δόση, απλά ακολουθήστε τις παρακάτω οδηγίες.

1. Φυσήξτε την μύτη σας. Ανακινήστε το φιαλίδιο. Αφαιρέστε το προστατευτικό καπάκι (βλέπε εικόνα 1).
2. Κρατήστε όρθιο το φιαλίδιο, με ένα δάκτυλο σε κάθε πλευρά του ρύγχους, όπως στην εικόνα 2.
3. Βάλτε το ρύγχος της συσκευής στο ρουθούνι σας. Πρέπει να κατευθύνετε το ρύγχος προς την ακριανή πλευρά της μύτης και μακριά από τη μέση της μύτης (το ρινικό διάφραγμα). Πιέστε το φιαλίδιο δυνατά προς τα επάνω με τον αντίχειρα και μετά αφήστε (βλέπε εικόνα 3). Ψεκάστε το συνιστώμενο αριθμό ψεκασμών. Είναι σημαντικό να εισπνέετε την ώρα του ψεκασμού. Χορηγήστε τη συνιστώμενη δόση και στο άλλο σας ρουθούνι, κατά τον ίδιο τρόπο. Μη χορηγείτε περισσότερες δόσεις από όσες έχει συστήσει ο ιατρός.
4. Καθαρίστε το ρύγχος με καθαρό πανάκι μετά τη χρήση. Τοποθετήστε ξανά το προστατευτικό καπάκι (βλέπε εικόνα 4). Να φυλάσσετε τη συσκευή σε όρθια θέση.



Εικόνα 3



Εικόνα 4

Καθαρισμός

Καθαρίζετε τακτικά τα άνω πλαστικά μέρη της συσκευής.

Το πλαστικό ρύγχος πρέπει να καθαρίζεται τακτικά και όποτε το φάρμακο δεν απελευθερώνεται όπως πρέπει. Εάν συμβεί αυτό, πρώτα πρέπει να ελέγξετε το ρύγχος για να βεβαιωθείτε ότι έχει “φορτωθεί” με φάρμακο (βλέπε παραπάνω). Εάν μετά την εκ νέου ενεργοποίηση, η αντλία εξακολουθεί να μην λειτουργεί, το ρύγχος πρέπει να καθαριστεί χρησιμοποιώντας τις ακόλουθες οδηγίες:

1. Αφαιρέστε το προστατευτικό καπάκι και τραβήξτε το ρινικό ρύγχος.
2. Πλύνετε τα πλαστικά τμήματα με ζεστό νερό (όχι καυτό).
3. Μετά το πλύσιμο, αφήστε τα να στεγνώσουν καλά στον αέρα και συναρμολογήστε πάλι τη συσκευασία.

Μην επιχειρήσετε να καθαρίσετε το ρινικό ρύγχος χρησιμοποιώντας βελόνα ή κάποιο αιχμηρό αντικείμενο.

Μετά τον καθαρισμό, η αντλία θα πρέπει να ενεργοποιηθεί με φάρμακο ξανά.

7. ΚΑΤΟΧΟΣ ΤΗΣ ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ

S.J.A. PHARM Ε.Π.Ε.

Αρκολέων 11, 10445 Αθήνα

Τηλ.: 210 8327447

8. ΑΡΙΘΜΟΣ ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ

49691/15/14-03-2018

9. ΗΜΕΡΟΜΗΝΙΑ ΠΡΩΤΗΣ ΕΓΚΡΙΣΗΣ/ΑΝΑΝΕΩΣΗΣ ΤΗΣ ΑΔΕΙΑΣ

Ημερομηνία πρώτης έγκρισης: 13-11-2002

Ημερομηνία τελευταίας ανανέωσης: 14-10-2008

10. ΗΜΕΡΟΜΗΝΙΑ ΑΝΑΘΕΩΡΗΣΗΣ ΤΟΥ ΚΕΙΜΕΝΟΥ

14-03-2018