

ΠΕΡΙΛΗΨΗ ΤΩΝ ΧΑΡΑΚΤΗΡΙΣΤΙΚΩΝ ΤΟΥ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ

1. ΕΜΠΟΡΙΚΗ ΟΝΟΜΑΣΙΑ ΤΟΥ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΟΥ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ

Biosonide, εναιώρημα για εισπνοή με εκνεφωτή 0,25 mg/ml

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

2. ΠΟΙΟΤΙΚΗ & ΠΟΣΟΤΙΚΗ ΣΥΝΘΕΣΗ σε δραστικά συστατικά

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

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

3. ΦΑΡΜΑΚΟΤΕΧΝΙΚΗ ΜΟΡΦΗ

Εναιώρημα για εισπνοή με εκνεφωτή.

4. ΚΛΙΝΙΚΑ ΣΤΟΙΧΕΙΑ

4.1 Θεραπευτικές ενδείξεις

Το Biosonide[®], εναιώρημα για εισπνοή με εκνεφωτή ενδείκνυται σε ασθενείς με βρογχικό άσθμα, που χρειάζονται θεραπεία συντήρησης με γλυκοκορτικοστεροειδή για τον έλεγχο της υποκείμενης φλεγμονής των αεραγωγών και οι οποίοι δεν είναι σε θέση να χρησιμοποιήσουν άλλες εισπνεόμενες μορφές στεροειδών προϊόντων.

4.2 Δοσολογία και τρόπος χορήγησης

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

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

-Παιδιά: 0,25 - 0,5 mg δύο φορές την ημέρα.

-Ενήλικες: Συνήθως 0,5 - 1 mg δύο φορές την ημέρα.

Σε σοβαρές περιπτώσεις η δόση μπορεί να αυξηθεί περαιτέρω.

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

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

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

Κατανομή της δόσης και δυνατότητα ανάμιξης

Το Biosonide® εναιώρημα για εισπνοή με εκνεφωτή μπορεί να αναμιχθεί με φυσιολογικό ορό 0,9% και με διαλύματα για εκνεφωτή τερβουταλίνης, σαλβουταμόλης, χρωμογλυκικού νατρίου ή ιπρατροπίου. 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, αδειάστε το περιεχόμενο μέχρις ότου η επιφάνεια του υγρού φθάσει στην ενδεικτική γραμμή.

Έναρξη της δράσης

Μετά από χορήγηση Biosonide® εναιώρημα 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 ή περισσότερες εβδομάδες μετά από την έναρξη της

θεραπείας.

Ασθενείς μη εξαρτημένοι από per os 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 από κορτικοστεροειδή per os:

Όταν αρχίζει η μετάταξη από τα per os στεροειδή στο Biosonide® εναιώρημα για εισπνοή με εκνεφωτή, ο ασθενής θα πρέπει να βρίσκεται σε σχετικά σταθερή φάση.

Χορηγείται υψηλή δόση Biosonide, εναιωρήματος για εισπνοή με εκνεφωτή σε συνδυασμό με τα προηγούμενα χορηγούμενα από το στόμα στεροειδή για 10 ημέρες περίπου. Μετά από αυτό το διάστημα η δόση του από του στόματος στεροειδούς μειώνεται σταδιακά (π.χ. κατά 2,5 mg πρεδνιζολόνης ή ισοδυνάμου της κάθε μήνα) μέχρι τη χαμηλότερη δυνατή. Συνιστάται να γίνεται η μετάταξη με αργό ρυθμό. Σε πολλές περιπτώσεις είναι δυνατή η πλήρης αντικατάσταση του από του στόματος στεροειδούς με το Biosonide εναιώρημα για εισπνοή με εκνεφωτή.

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.

Σημείωση:

Το φάρμακο από το Biosonide, 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 Biosonide, εναιώρημα για εισπνοή με εκνεφωτή, σε μικρά παιδιά είναι απαραίτητο να διασφαλισθεί ότι μπορούν να ακολουθήσουν τις οδηγίες χρήσης.

Οδηγίες για το σωστό τρόπο χρήσης του Biosonide εναιώρημα για εισπνοή με εκνεφωτή

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 διαβάζει προσεκτικά τις οδηγίες χρήσης που περιέχονται στο φύλλο οδηγιών χρήσης, το οποίο υπάρχει σε κάθε συσκευασία του εκνεφωτή.
- Οι εκνεφωτές υπερήχων λόγω χαμηλής παροχής βουδεσονίδης δεν είναι κατάλληλοι για τη χορήγηση του εναιωρήματος Biosonide για εισπνοή με εκνεφωτή και συνεπώς δεν συνιστώνται.
- Το Biosonide, εναιώρημα για εισπνοή με εκνεφωτή μπορεί να αναμιχθεί με φυσιολογικό ορό 0,9% και με διαλύματα για εκνεφωτή τερβουταλίνης, σαλβουταμόλης, χρωμογλυκικού νατρίου ή ιπρατροπίου.
- Να ξεπλένει καλά το στόμα του με νερό μετά την εισπνοή για να ελαχιστοποιηθεί ο κίνδυνος εμφάνισης στοματοφαρυγγικής μυκητίασης.
- Να πλένει το πρόσωπο 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

Υπερευαισθησία στη βουδεσονίδα

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 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 Ιδιαίτερες προειδοποιήσεις και ιδιαίτερες προφυλάξεις κατά τη χρήση

Το Biosonide, εναιώρημα για εισπνοή με εκνεφωτή, δεν προορίζεται για άμεση ανακούφιση των οξέων επεισοδίων του άσθματος, όπου απαιτείται η χορήγηση ενός εισπνεόμενου βρογχοδιασταλτικού βραχείας δράσης. Εάν οι ασθενείς κρίνουν τη 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. Ιδιαίτερη προσοχή απαιτείται σε ασθενείς οι οποίοι μετατάσσονται από κορτικοστεροειδή από το στόμα σε εισπνεόμενα γλυκοκορτικοστεροειδή. Κατά την περίοδο καταστολής του άξονα Υποθάλαμος-Υπόφυση-Επινεφρίδια, 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 το Bionide, εναιώρημα για εισπνοή με εκνεφωτή μπορεί να επιτευχθεί έλεγχος των συμπτωμάτων του άσθματος κατά την διάρκεια αυτών των καταστάσεων, στις συνιστώμενες δόσεις το Bionide, εναιώρημα για εισπνοή με εκνεφωτή, 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 το Bionide, εναιώρημα για εισπνοή με εκνεφωτή, η μειωμένη στεροειδική δράση μπορεί να έχει ως αποτέλεσμα την εμφάνιση αλλεργικών ή αρθρικών συμπτωμάτων, όπως ρινίτις, έκζεμα ή πόνος στους μυς 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 το Bionide εναιώρημα για εισπνοή με εκνεφωτή, καθώς μετά από μια εισπνοή η συνεισφορά της από του στόματος ποσότητας της βουδεσονίδης υπό μορφή εναιωρήματος για εισπνοή με εκνεφωτή 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 βλενογόνους, 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 του Bionide, εναιώρημα για εισπνοή με εκνεφωτή 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. Έως ότου αποκτηθεί περισσότερη εμπειρία δεν

συνιστάται μακροχρόνια θεραπεία σε παιδιά.

Οι οξείες εξάρσεις του άσθματος μπορεί να χρειασθούν συμπληρωματικά με το Bionotide, εναιώρημα για εισπνοή με εκνεφωτή, 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 με βουδεσονίδη χορηγούμενη μέσω εισπνευστικής συσκευής ξηράς σκόνης 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 γλυκό κορτικοστεροειδή.

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 ενηλίκους που δεν έχουν ανοσία σ' αυτά τα νοσήματα, θα πρέπει ν' αποφεύγεται με ιδιαίτερη προσοχή τυχόν έκθεση 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.

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 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.κεφ.6.6).

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 το 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 φλοιοεπινεφριδιακή ανεπάρκεια με μυϊκή αδυναμία, υπόταση, υπογλυκαιμία, ναυτία, εμετούς, 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 τη θεραπεία του άσθματος. 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 στη φαρμακοκινητική της από του στόματος χορηγούμενης βουδεσονίδης.

Τα κατωτέρω ισχύουν γενικώς για τα κορτικοειδή:

Με φαινοτοΐνη, 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 κίνδυνος τοξικού δακτυλιδισμού (από καλιοπενία). Μειώνουν ή ενισχύουν τη δράση των κουμαρινικών 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 για 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 ενδοσφαιρικές δόσεις των γλυκοκορτικοστεροειδών per os. Τα κορτικοειδή απεκκρίνονται στο μητρικό γάλα. Δεν υπάρχει καμιά 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 & χειρισμού μηχανημάτων

Το Biosonide, εναιώρημα για εισπνοή με εκνεφωτή 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.
- Αμεσες 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 μώλωπες.
- Σε σπάνιες περιπτώσεις, μέσω μη ειδικών μηχανισμών, τα εισπνεόμενα φάρμακα μπορεί να προκαλέσουν βρογχόσπασμο.

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

Σε σπάνιες περιπτώσεις με τα εισπνεόμενα γλυκοκορτικοστεροειδή μπορεί να εμφανισθούν σημεία ή συμπτώματα συστηματικής δράσης των γλυκοκορτικοστεροειδών συμπεριλαμβανόμενων της υπολειπότητας των επινεφριδίων και της μείωσης της ταχύτητας ανάπτυξης, που πιθανά εξαρτώνται από τη δόση, το διάστημα θεραπείας, τη συγχρόνηση 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, υποκαλιαιμία, 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 φλοιοεπινεφριδιακής λειτουργίας, συγκάλυψη οξείας χειρουργικής κοιλίας (αθόρυβη περιτονίτιδα σε περιπτώσεις διάτρησης).

4.9 Υπερδοσολογία

Γενικά, δεν αποτελεί κλινικό πρόβλημα η οξεία υπερδοσολογία με το Biosonide, εναιώρημα για εισπνοή με εκνεφωτή 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 βουδεσονίδη 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 βουδεσονίδη φάνηκε επίσης ότι ελαττώνει την αντιδραστικότητα των αεραγωγών στην ισταμίνη και τη μεταχολίνη, σε υπερευαίσθητους ασθενείς. Η θεραπεία με βουδεσονίδη σε εισπνοές, χορηγούμενη δύο φορές ημερησίως έχει χρησιμοποιηθεί αποτελεσματικά για την πρόληψη του άσθματος μετά από άσκηση. Η εισπνεόμενη βουδεσονίδη χορηγούμενη δύο φορές ημερησίως έχει δείξει ότι επιδρά αποτελεσματικά στην πρόληψη των παροξυσμών του άσθματος σε παιδιά και ενήλικες. Στις συνιστώμενες δόσεις, η βουδεσονίδη υπό μορφή εναιωρήματος για εισπνοή 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 υπό μορφή εναιωρήματος για εισπνοή σε ενήλικες και παιδιά, 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.

Σωματική ανάπτυξη

Το άσθμα καθώς και τα εισπνεόμενα κορτικοστεροειδή μπορεί να επηρεάσουν την ανάπτυξη. Μελετήθηκε η επίδραση της 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 εναιωρήματος για εισπνοή με εκνεφωτή και αυτών που τους χορηγήθηκε συνήθης θεραπεία για το άσθμα. Δύο μελέτες (N = 239 και 12 αντίστοιχα) έδειξαν η μια κατά 7 mm και η άλλη 8 mm μεγαλύτερη αύξηση μετά ένα χρόνο θεραπείας με βουδεσονίδη σε μορφή εναιωρήματος για εισπνοή με εκνεφωτή συγκριτικά με τη 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 του βουδεσονίδη σε μορφή εναιωρήματος για εισπνοή με εκνεφωτή απ'ότι 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.

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 πληρώσεως
- 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 βουδεσονίδη 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 20 λεπτά από την έναρξη της εισπνοής με εκνεφωτή εφάπαξ δόσης 1 mg είναι περίπου 3.5 nmol/l.

Κατανομή

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

Μεταβολισμός

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-υδρόξυ-βουδεσονίδης και της 16α-υδρόξυ-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.

Απέκκριση

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. Η κινητική της βουδεσονίδης είναι ανάλογη με τις αντίστοιχες δόσεις.

Παιδιά

Σε παιδιά με άσθμα ηλικίας 4 - 6 ετών, η συστηματική διαθεσιμότητα της βουδεσονίδης μετά τη χορήγηση βουδεσονίδη 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 συστηματική κάθαρση της βουδεσονίδης σε παιδιά με άσθμα ηλικίας 4 -6 ετών είναι περίπου 0,5 l/min. Η κάθαρση ανά kg σωματικού βάρους στα παιδιά είναι περίπου 50% μεγαλύτερη αυτής των ενηλίκων. Ο τελικός χρόνος ημίσειας ζωής της βουδεσονίδης μετά από εισπνοή, σε παιδιά με άσθμα, είναι περίπου 2,3 ώρες, σχεδόν ο ίδιος με αυτόν των υγιών εθελοντών.

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 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 έξι διαφορετικά συστήματα ελέγχου δεν έδειξε κάποια μεταλλαξιγόνο 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 δε 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.

6. ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΑ ΣΤΟΙΧΕΙΑ

6.1 Κατάλογος των εκδόχων

Disodium edetate, Sodium chloride, Polysorbate 80, Citric acid anhydrous, Sodium citrate, Water purified .

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, χρωμογλυκικού νατρίου ή βρωμιούχου ιπρατροπίου.

6.3 Διάρκεια ζωής

36 μήνες.

6.4 Ιδιαίτερες προφυλάξεις κατά την φύλαξη του προϊόντος

Το κουτί με τα φιαλίδια μιας δόσης να φυλάσσεται σε θερμοκρασία κάτω από 25° C τοποθετημένο ώστε τα φιαλίδια να βρίσκονται σε όρθια θέση και να προστατεύονται από το φως. Να μην καταψύχονται.

Κατά τη χρήση, τα πλαστικά φιαλίδια μιας δόσης φυλάσσονται στο κουτί, μακριά από το φως και πρέπει να χρησιμοποιούνται εντός 3 μηνών.

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

Χάρτινο κουτί που περιέχει 5 ή 20 πλαστικές αμπούλες των 2 ml μαζί με την οδηγία χρήσης.

6.6 Οδηγίες χρήσης

1. Ανακινήστε το πλαστικό φιαλίδιο απαλά με κίνηση στροβιλισμού.
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 συμπιέστε το αργά.

Μία ενδεικτική γραμμή υπάρχει 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.

Φυλάξτε το ανοιγμένο πλαστικό φιαλίδιο μακριά από το φως. Το ανοιγμένο πλαστικό φιαλίδιο θα πρέπει να χρησιμοποιηθεί μέσα σε 12 ώρες .

Πριν να χρησιμοποιήσετε το υπόλοιπο υγρό, ανακινήστε το περιεχόμενο προσεκτικά με κίνηση στροβιλισμού.

Τα πλαστικά φιαλίδια μιας δόσης θα πρέπει να χρησιμοποιηθούν μέσα σε 3 μήνες. Τα κλειστά πλαστικά φιαλίδια θα πρέπει να φυλάσσονται μέσα στο κουτί ώστε να προστατεύονται από το φως.

Σημείωση

1. Ξεπλύνετε καλά το στόμα σας με νερό, αποβάλλοντας το νερό της έκπλυσης στη συνέχεια, κάθε φορά μετά από τη λήψη μιας δόσης.
2. Εάν χρησιμοποιείτε μάσκα προσώπου, σιγουρευτείτε ότι η μάσκα προσαρμόζεται απόλυτα ενόσω εισπνέετε. Πλύνετε το πρόσωπο σας μετά τη θεραπεία.

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. Ξεπλύνετε καλά και στεγνώστε συνδέοντας τον θάλαμο του εκνεφωτή με τον συμπιεστή ή με την είσοδο αέρα.

Βλ. και κεφ. 4.2.

6.7 Κάτοχος άδειας κυκλοφορίας

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

7. ΑΡΙΘΜΟΣ ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ:

Biosonide, εναιώρημα για εισπνοή με εκνεφωτή 0,5 mg/2ml: **74093/26-10-2009**

Biosonide, εναιώρημα για εισπνοή με εκνεφωτή 1,0 mg/2ml: **74094/26-10-2009**

8. ΗΜΕΡΟΜΗΝΙΑ ΠΡΩΤΗΣ ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ ΣΤΗΝ ΕΛΛΑΔΑ: 26-10-2009

9. ΗΜΕΡΟΜΗΝΙΑ ΑΝΑΘΕΩΡΗΣΗΣ ΤΟΥ ΚΕΙΜΕΝΟΥ: 26-10-2009