

ΠΕΡΙΛΗΨΗ ΤΩΝ ΧΑΡΑΚΤΗΡΙΣΤΙΚΩΝ ΤΟΥ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ

1. ΟΝΟΜΑΣΙΑ ΤΟΥ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΟΥ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ

Bileni Ρινικό Εκνέφωμα

137 μικρογραμμάρια / 50 μικρογραμμάρια ανά ψεκασμό

Ρινικό Εκνέφωμα, Εναιώρημα

2. ΠΟΙΟΤΙΚΗ ΚΑΙ ΠΟΣΟΤΙΚΗ ΣΥΝΘΕΣΗ

Κάθε γραμμάριο εναιωρήματος περιέχει 1.000 μικρογραμμάρια υδροχλωρικής αζελαστίνης και 365 μικρογραμμάρια προπιονικής φλουטיκαζόνης.

Ένας ψεκασμός (0,14 g) αποδίδει 137 μικρογραμμάρια υδροχλωρικής αζελαστίνης (=125 μικρογραμμάρια αζελαστίνης) και 50 μικρογραμμάρια προπιονικής φλουטיκαζόνης.

Έκδοχο με γνωστή δράση:

Ένας ψεκασμός (0,14 g) αποδίδει 0,014 g χλωριούχου βενζαλκωνίου.

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

3. ΦΑΡΜΑΚΟΤΕΧΝΙΚΗ ΜΟΡΦΗ

Ρινικό εκνέφωμα, εναιώρημα.

Λευκό, ομοιογενές εναιώρημα.

4. ΚΛΙΝΙΚΕΣ ΠΛΗΡΟΦΟΡΙΕΣ

4.1 Θεραπευτικές ενδείξεις

Ανακούφιση των συμπτωμάτων μέτριας έως σοβαρής εποχικής και χρόνιας αλλεργικής ρινίτιδας, εφόσον η μονοθεραπεία είτε με ενδορρινικά χορηγούμενα αντισταμινικά ή κορτικοστεροειδή δε θεωρείται επαρκής.

4.2 Δοσολογία και τρόπος χορήγησης

Δοσολογία

Για να επιτευχθεί πλήρες θεραπευτικό όφελος είναι σημαντική η τακτική χρήση.

Η επαφή με τους οφθαλμούς πρέπει να αποφεύγεται.

Ενήλικες και έφηβοι (ηλικίας από 12 ετών και άνω)

Ένας ψεκασμός σε κάθε ρουθούνι δύο φορές ημερησίως (πρωί και βράδυ).

Παιδιά ηλικίας κάτω των 12 ετών

Το Bileni Ρινικό Εκνέφωμα δε συνιστάται για χρήση σε παιδιά ηλικίας κάτω των 12 ετών επειδή η ασφάλεια και η αποτελεσματικότητα δεν έχουν τεκμηριωθεί σε αυτήν την ηλικιακή ομάδα.

Ηλικιωμένοι

Δεν απαιτείται προσαρμογή της δοσολογίας σε αυτόν τον πληθυσμό.

Νεφρική και ηπατική δυσλειτουργία

Δεν υπάρχουν δεδομένα από ασθενείς με νεφρική και ηπατική δυσλειτουργία.

Διάρκεια θεραπείας

Το Bileni Ρινικό Εκνέφωμα είναι κατάλληλο για μακροχρόνια χρήση.

Η διάρκεια της θεραπείας πρέπει να αντιστοιχεί στη διάρκεια της έκθεσης σε αλλεργιογόνες ουσίες.

Τρόπος χορήγησης

Το Bileni Ρινικό Εκνέφωμα προορίζεται αποκλειστικά για ρινική χρήση.

Οδηγία χρήσης

Προετοιμασία της συσκευής ψεκασμού:

Η φιάλη πρέπει να ανακινείται απαλά πριν από τη χρήση για περίπου 5 δευτερόλεπτα γυρνώντας τη προς τα πάνω και προς τα κάτω, και στη συνέχεια μπορεί να αφαιρεθεί το προστατευτικό κάλυμμα. Πριν από την πρώτη χρήση το Bileni Ρινικό Εκνέφωμα πρέπει να ενεργοποιείται πιέζοντας προς τα κάτω και αφήνοντας την αντλία για 6 φορές. Εάν το Bileni Ρινικό Εκνέφωμα δεν έχει χρησιμοποιηθεί για περισσότερο από 7 ημέρες, πρέπει να επανενεργοποιηθεί μια φορά πιέζοντας προς τα κάτω και αφήνοντας την αντλία.

Χρησιμοποιώντας τη συσκευή ψεκασμού:

Η φιάλη πρέπει να ανακινείται απαλά πριν από τη χρήση για περίπου 5 δευτερόλεπτα γυρνώντας τη προς τα πάνω και προς τα κάτω και στη συνέχεια μπορεί να αφαιρεθεί το προστατευτικό κάλυμμα.

Μετά το φύσημα της μύτης το ελαιώδη πρέπει να ψεκάζεται μια φορά σε κάθε ρουθούνι με το κεφάλι γυρισμένο προς τα κάτω (βλ. εικόνα). Μετά από τη χρήση πρέπει να σκουπίζεται το άκρο της συσκευής ψεκασμού και να τοποθετείται το προστατευτικό κάλυμμα.



4.3 Αντενδείξεις

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

4.4 Ειδικές προειδοποιήσεις και προφυλάξεις κατά τη χρήση

Κατά τη διάρκεια της χρήσης μετά την κυκλοφορία, υπήρξαν αναφορές κλινικά σημαντικών αλληλεπιδράσεων με άλλα φάρμακα σε ασθενείς οι οποίοι λάμβαναν προπιονική φλουτικαζόνη και ριτοναβίρη, που προκάλεσαν συστηματικές εκδηλώσεις από τα κορτικοστεροειδή, περιλαμβανομένων του συνδρόμου Cushing και της καταστολής των επινεφριδίων. Επομένως, η ταυτόχρονη χρήση της προπιονικής φλουτικαζόνης και της ριτοναβίρης πρέπει να αποφεύγεται, εκτός εάν το ενδεχόμενο όφελος για τον ασθενή υπερτερεί του κινδύνου εκδήλωσης ανεπιθύμητων ενεργειών από κορτικοστεροειδή (βλ. παράγραφο 4.5).

Μπορεί να εμφανισθούν συστηματικές εκδηλώσεις από ρινικά κορτικοστεροειδή, ιδιαίτερα όταν συνταγογραφούνται σε υψηλές δόσεις για παρατεταμένα χρονικά διαστήματα. Οι επιδράσεις αυτές είναι πολύ λιγότερο πιθανό να εμφανισθούν σε σχέση με τα από του στόματος χορηγούμενα κορτικοστεροειδή και μπορεί να διαφέρουν σε κάθε ασθενή καθώς και μεταξύ διαφορετικών σκευασμάτων κορτικοστεροειδών. Οι πιθανές συστηματικές επιδράσεις μπορεί να περιλαμβάνουν σύνδρομο Cushing, χαρακτηριστικά που προσομοιάζουν με το σύνδρομο Cushing, καταστολή των επινεφριδίων, καθυστερημένη ανάπτυξη των παιδιών και των εφήβων, καταρράκτη, γλαύκωμα και σπανιότερα, μια σειρά

ψυχολογικών επιδράσεων και επιδράσεων στη συμπεριφορά που περιλαμβάνουν ψυχοκινητική υπερδραστηριότητα, διαταραχές του ύπνου, άγχος, κατάθλιψη ή επιθετικότητα (ιδιαίτερα σε παιδιά).

Το Bileni Ρινικό Εκνέφωμα υπόκειται σε εκτεταμένο μεταβολισμό πρώτης διόδου, επομένως η συστηματική έκθεση της ενδορρινικά χορηγούμενης προπιονικής φλουτικαζόνης σε ασθενείς με σοβαρή ηπατική νόσο είναι πιθανό να αυξηθεί. Αυτό μπορεί να προκαλέσει υψηλότερη συχνότητα εμφάνισης συστηματικών ανεπιθύμητων ενεργειών.

Συνιστάται προσοχή κατά τη θεραπεία ασθενών αυτής της κατηγορίας.

Η θεραπεία με ρινικά κορτικοστεροειδή σε δόσεις υψηλότερες από τις συνιστώμενες μπορεί να προκαλέσει κλινικά σημαντική καταστολή των επινεφριδίων. Εάν υπάρχουν στοιχεία χρήσης δόσεων υψηλότερων από τις συνιστώμενες, τότε πρέπει να εξετασθεί η περίπτωση επιπρόσθετης κάλυψης με συστηματικά κορτικοστεροειδή σε περιόδους καταπόνησης ή προγραμματισμένης χειρουργικής επέμβασης.

Σε γενικές γραμμές η δόση των ενδορρινικά χορηγούμενων σκευασμάτων φλουτικαζόνης πρέπει να μειωθεί στη χαμηλότερη δόση με την οποία διατηρείται αποτελεσματικός έλεγχος των συμπτωμάτων της ρινίτιδας. Υψηλότερες δόσεις από τη συνιστώμενη (βλ. παράγραφο 4.2) δεν έχουν δοκιμαστεί για το Bileni. Όπως με όλα τα ενδορρινικά χορηγούμενα κορτικοστεροειδή, το συνολικό συστηματικό φορτίο των κορτικοστεροειδών πρέπει να λαμβάνεται υπόψη όταν συνταγογραφούνται ταυτόχρονα άλλες μορφές θεραπείας με κορτικοστεροειδή.

Έχει αναφερθεί καθυστερημένη ανάπτυξη σε παιδιά που έλαβαν ρινικά κορτικοστεροειδή στις εγκεκριμένες δόσεις. Καθώς η ανάπτυξη συνεχίζεται και στην εφηβεία, συνιστάται επίσης η παρακολούθηση της ανάπτυξης των εφήβων που λαμβάνουν παρατεταμένη θεραπεία με ρινικά κορτικοστεροειδή. Εάν επιβραδύνεται η ανάπτυξη, η θεραπεία πρέπει να επαναξιολογείται με το σκοπό τη μείωση της δόσης του ρινικού κορτικοστεροειδούς αν είναι εφικτό, στη χαμηλότερη δόση με την οποία διατηρείται αποτελεσματικός έλεγχος των συμπτωμάτων.

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.

Απαιτείται στενή παρακολούθηση σε ασθενείς με μεταβολές της όρασης ή με ιστορικό αυξημένης ενδοφθάλμιας πίεσης, γλαυκώματος και/ή καταρράκτη.

Εάν υπάρχει κάποιος λόγος να θεωρηθεί μειωμένη η λειτουργία των επινεφριδίων, η μετάβαση των ασθενών από τη συστηματική θεραπεία με στεροειδή στο Bileni Ρινικό Εκνέφωμα πρέπει να γίνεται προσεκτικά.

Σε ασθενείς με φυματίωση, με οποιοδήποτε είδος μη υποβληθείσας σε θεραπεία λοίμωξης, ή που υπεβλήθησαν πρόσφατα σε χειρουργική επέμβαση ή με τραύμα στη μύτη ή στο στόμα, τα ενδεχόμενα οφέλη της θεραπείας με το Bileni Ρινικό Εκνέφωμα πρέπει να εκτιμώνται έναντι του ενδεχόμενου κινδύνου.

Οι λοιμώξεις των ρινικών αεραγωγών πρέπει να αντιμετωπίζονται με αντιβακτηριδιακή ή αντιμυκητιασική θεραπεία, ωστόσο δεν αποτελούν συγκεκριμένη αντένδειξη για τη θεραπεία με το Bileni Ρινικό Εκνέφωμα.

Το Bileni περιέχει χλωριούχο βενζαλκόνιο. Μπορεί να προκαλέσει ερεθισμό του ρινικού βλεννογόνου και βρογχόσπασμο.

4.5 Αλληλεπιδράσεις με άλλα φαρμακευτικά προϊόντα και άλλες μορφές αλληλεπίδρασης

Προπιονική φλουτικαζόνη

Σε φυσιολογικές συνθήκες, μετά την ενδορρινική χορήγηση επιτυγχάνονται χαμηλές συγκεντρώσεις πλάσματος προπιονικής φλουτικάζονης, λόγω του εκτεταμένου μεταβολισμού πρώτης διόδου και της υψηλής συστηματικής κάθαρσης που διαμεσολαβείται από το κυτόχρωμα P450 3A4 στο έντερο και το ήπαρ. Κατά συνέπεια, κλινικά σημαντικές αλληλεπιδράσεις με άλλα φάρμακα που οφείλονται στην προπιονική φλουτικάζονη δεν είναι πιθανές.

Μια μελέτη φαρμακευτικής αλληλεπίδρασης σε υγιή άτομα έδειξε ότι η ριτοναβίρη (ένας πολύ ισχυρός αναστολέας του κυτοχρώματος P450 3A4) μπορεί να επηρεάσει σε μεγάλο βαθμό τις συγκεντρώσεις πλάσματος της προπιονικής φλουτικάζονης, προκαλώντας σημαντικά μειωμένες συγκεντρώσεις της κορτιζόλης στον ορό. Κατά τη διάρκεια της μετεγκριτικής χρήσης, υπήρξαν αναφορές κλινικά σημαντικών αλληλεπιδράσεων με άλλα φάρμακα σε ασθενείς που έλαβαν ενδορρινική ή εισπνεόμενη προπιονική φλουτικάζονη και ριτοναβίρη, προκαλώντας συστηματικές επιδράσεις των κορτικοστεροειδών. Η ταυτόχρονη θεραπεία με αναστολείς του CYP3A, στους οποίους περιλαμβάνονται τα προϊόντα που περιέχουν κομπισιστάτη, αναμένεται επίσης να αυξήσει τον κίνδυνο 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 θα πρέπει να παρακολουθούνται για συστηματικές επιδράσεις από τα κορτικοστεροειδή.

Μελέτες έχουν δείξει ότι άλλοι αναστολείς του κυτοχρώματος P450 3A4 προκαλούν αμελητέες (ερυθρομυκίνη) και ήσσονες (κετοκοναζόλη) αυξήσεις της συστηματικής έκθεσης στην προπιονική φλουτικάζονη χωρίς αξιοσημείωτες μειώσεις των συγκεντρώσεων της κορτιζόλης στον ορό. Ωστόσο, συνιστάται προσοχή όταν συγχρηγούνται ισχυροί αναστολείς του κυτοχρώματος P450 3A4 (π.χ. κετοκοναζόλη), επειδή υπάρχει πιθανότητα αυξημένης συστηματικής έκθεσης στην προπιονική φλουτικάζονη.

Υδροχλωρική αζελαστίνη

Δεν έχουν πραγματοποιηθεί ειδικές μελέτες αλληλεπιδράσεων του ρινικού εκνεφώματος υδροχλωρικής αζελαστίνης. Μελέτες αλληλεπιδράσεων σε υψηλές από του στόματος χορηγούμενες δόσεις έχουν πραγματοποιηθεί. Εντούτοις, δεν σχετίζονται με το ρινικό εκνέφωμα αζελαστίνης καθώς οι χορηγούμενες συνιστώμενες ρινικές δόσεις προκαλούν πολύ μικρότερη συστηματική έκθεση. Ωστόσο, απαιτείται προσοχή όταν η υδροχλωρική αζελαστίνη χορηγείται σε ασθενείς που λαμβάνουν ταυτόχρονα κατασταλτικά ή δρώντα στο κεντρικό νευρικό σύστημα φάρμακα, διότι μπορεί να ενισχυθεί η κατασταλτική δράση. Το αλκοόλ μπορεί επίσης να ενισχύσει αυτή τη δράση (βλ. παράγραφο 4.7).

4.6 Γονιμότητα, κύηση και γαλουχία

Γονιμότητα

Υπάρχουν μόνο περιορισμένα δεδομένα σχετικά με τη γονιμότητα (βλ. παράγραφο 5.3).

Κύηση

Δεν υπάρχουν ή είναι περιορισμένα τα δεδομένα από τη χρήση της υδροχλωρικής αζελαστίνης και της προπιονικής φλουτικάζονης σε έγκυες γυναίκες. Κατά συνέπεια, το Bileni Ρινικό Εκνέφωμα πρέπει να χρησιμοποιείται κατά τη διάρκεια της εγκυμοσύνης μόνον εφόσον το ενδεχόμενο όφελος δικαιολογεί τον ενδεχόμενο κίνδυνο στο έμβρυο (βλ. παράγραφο 5.3).

Θηλασμός

Δεν είναι γνωστό κατά πόσο η ρινικά χορηγούμενη υδροχλωρική αζελαστίνη/μεταβολίτες ή η προπιονική φλουτικάζονη/μεταβολίτες απεκκρίνονται στο μητρικό γάλα. Το Bileni Ρινικό Εκνέφωμα πρέπει να χρησιμοποιείται κατά τη διάρκεια του θηλασμού μόνον εφόσον το ενδεχόμενο όφελος δικαιολογεί τον ενδεχόμενο κίνδυνο για το νεογέννητο/βρέφος.

4.7 Επιδράσεις στην ικανότητα οδήγησης και χειρισμού μηχανημάτων

Το Bileni Ρινικό Εκνέφωμα έχει μικρή επίδραση στην ικανότητα οδήγησης και χειρισμού μηχανημάτων.

Σε μεμονωμένες περιπτώσεις κόπωση, εξασθένηση, εξάντληση, ζάλη ή αδυναμία, που μπορεί επίσης να προκληθούν από την ίδια την πάθηση, μπορεί να εκδηλωθούν όταν χρησιμοποιείται το Bileni Ρινικό Εκνέφωμα. Στις περιπτώσεις αυτές, μπορεί να μειωθεί η ικανότητα οδήγησης και χειρισμού μηχανημάτων. Το αλκοόλ μπορεί να ενισχύσει αυτήν την επίδραση.

4.8 Ανεπιθύμητες ενέργειες

Μπορεί συχνά μετά τη χορήγηση να εκδηλωθεί δυσγευσία, μια χαρακτηριστική για το συστατικό δυσάρεστη γεύση, (συχνά λόγω λανθασμένης εφαρμογής που συνίσταται σε υπερβολική κάμψη της κεφαλής προς τα πίσω κατά τη διάρκεια της χορήγησης).

Οι ανεπιθύμητες ενέργειες παρατίθενται παρακάτω ανά κατηγορία οργανικού συστήματος και συχνότητα. Οι συχνότητες ορίζονται ως ακολούθως:

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

Συχνότητα	Πολύ συχνές	Συχνές	Όχι συχνές	Σπάνιες	Πολύ σπάνιες	Μη γνωστές
Κατηγορία Οργανικού Συστήματος						
<i>Διαταραχές του ανοσοποιητικού συστήματος</i>					Υπερευαισθησία που περιλαμβανομένων αναφυλακτικών αντιδράσεων, αγγειοοιδήματος (οίδημα του προσώπου ή της γλώσσας και δερματικό εξάνθημα), βρογχόσπασμου	
<i>Διαταραχές του νευρικού συστήματος</i>		Κεφαλαλγία, Δυσγευσία (δυσάρεστη γεύση), δυσάρεστη οσμή			Ζάλη, υπνηλία (νυσταγμός, αίσθημα υπνηλίας)	
<i>Οφθαλμικές διαταραχές*</i>					Γλαύκωμα, αυξημένη ενδοφθάλμια πίεση, καταρράκτης	Όραση, θολή (βλ. επίσης παράγραφο 4.4)
<i>Διαταραχές του αναπνευστικού συστήματος, του θώρακα και του μεσοθωρακίου</i>	Επίσταξη		Ρινική δυσφορία (περιλαμβανομένου ρινικού ερεθισμού,		Διάτρηση ρινικού διαφράγματος**, διάβρωση βλεννογόνου	Ρινικά έλκη

			αίσθημα νυγμού, κνησμού), πταρμός, ξηρότητα ρινικού βλεννογόνου, βήχας, ξηρότητα του φάρυγγα, ερεθισμός του λαιμού			
<i>Διαταραχές του γαστρεντερικού συστήματος</i>				Ξηροστο- μία	Ναυτία	
<i>Διαταραχές του δέρματος και του υποδόριου ιστού</i>					Εξάνθημα, κνησμός, κνίδωση	
<i>Γενικές διαταραχές και καταστάσεις της οδού χορήγησης</i>					Κόπωση (εξασθένηση, εξάντληση), αδυναμία (βλ. παράγραφο 4.7)	

* Έχει διαπιστωθεί ένας πολύ μικρός αριθμός αυθόρμητων αναφορών μετά από παρατεταμένη θεραπεία με ενδορρινικά χορηγούμενη προπιονική φλουτικαζόνη.

** Διάρρηση του ρινικού διαφράγματος έχει αναφερθεί μετά από τη χρήση ενδορρινικά χορηγούμενων κορτικοστεροειδών.

Οι συστηματικές επιδράσεις ορισμένων ρινικών κορτικοστεροειδών μπορεί να εμφανισθούν, ιδιαίτερα όταν χορηγούνται σε υψηλές δόσεις για παρατεταμένες περιόδους (βλ. παράγραφο 4.4).

Καθυστερημένη ανάπτυξη έχει αναφερθεί σε παιδιά που λαμβάνουν ρινικά κορτικοστεροειδή. Η καθυστέρηση της ανάπτυξης μπορεί να είναι πιθανή επίσης σε εφήβους (βλ. παράγραφο 4.4).

Σε σπάνιες περιπτώσεις παρατηρήθηκε οστεοπόρωση, εφόσον τα ρινικά κορτικοστεροειδή χορηγήθηκαν για παρατεταμένο διάστημα.

Αναφορά πιθανολογούμενων ανεπιθύμητων ενεργειών

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

Ελλάδα

Εθνικός Οργανισμός Φαρμάκων

Μεσογείων 284

GR-15562 Χολαργός, Αθήνα

Τηλ: + 30 21 32040380/337

Φαξ: + 30 21 06549585

Ιστότοπος: <http://www.eof.gr>

Κύπρος

Φαρμακευτικές Υπηρεσίες

Υπουργείο Υγείας

CY-1475 Λευκωσία

Φαξ: + 357 22608649

Ιστότοπος: www.moh.gov.cy/phs

4.9 Υπερδοσολογία

Δεν αναμένονται αντιδράσεις υπερδοσολογίας από τη ρινική οδό χορήγησης.

Δεν υπάρχουν διαθέσιμα δεδομένα από ασθενείς για τις επιδράσεις της οξείας ή της χρόνιας υπερδοσολογίας με ενδορρινικά χορηγούμενη προπιονική φλουטיκαζόνη.

Η ενδορρινική χορήγηση 2 χιλιοστόγραμματων προπιονικής φλουטיκαζόνης (10 φορές πολλαπλάσια της συνιστώμενης ημερήσιας δόσης) δύο φορές ημερησίως για επτά ημέρες σε υγιείς εθελοντές δεν έχει επίδραση στη λειτουργία του άξονα υποθαλάμου-υπόφυσης-επινεφριδίων (HPA).

Η χορήγηση δόσεων υψηλότερων από εκείνες που συνιστώνται για μεγάλο χρονικό διάστημα μπορεί να επιφέρει προσωρινή καταστολή της λειτουργίας των επινεφριδίων.

Στους ασθενείς αυτούς, η θεραπεία με το Bileni Ρινικό Εκνέφωμα πρέπει να συνεχιστεί σε δόση επαρκή για τον έλεγχο των συμπτωμάτων. Η λειτουργία των επινεφριδίων θα αποκατασταθεί σε λίγες ημέρες και μπορεί να επιβεβαιωθεί μέσω μέτρησης της κορτιζόλης πλάσματος.

Σε περίπτωση υπερδοσολογίας μετά από τυχαία λήψη από του στόματος, διαταραχές του κεντρικού νευρικού συστήματος (περιλαμβανομένων νυσταγμού, σύγχυσης, κώματος, ταχυκαρδίας και υπότασης), που προκαλούνται από την υδροχλωρική αζελαστίνη πρέπει να αναμένονται με βάση τα αποτελέσματα πειραμάτων σε ζώα.

Η θεραπεία αυτών των διαταραχών πρέπει να είναι συμπτωματική. Ανάλογα με την ποσότητα που ελήφθη, συνιστάται η πλύση στομάχου. Δεν υπάρχει γνωστό αντίδοτο.

5. ΦΑΡΜΑΚΟΛΟΓΙΚΕΣ ΙΔΙΟΤΗΤΕΣ

5.1 Φαρμακοδυναμικές ιδιότητες

Φαρμακοθεραπευτική κατηγορία: Αποσυμφορητικά και άλλα ρινικά σκευάσματα για τοπική χρήση, κορτικοστεροειδή/φλουטיκαζόνη, συνδυασμοί, κωδικός ATC: R01AD58.

Μηχανισμός δράσης και φαρμακοδυναμικές επιδράσεις

Το Bileni Ρινικό Εκνέφωμα περιέχει υδροχλωρική αζελαστίνη και προπιονική φλουטיκαζόνη, που έχουν διαφορετικούς μηχανισμούς δράσης και εμφανίζουν συνεργική δράση αναφορικά με τη βελτίωση των συμπτωμάτων της αλλεργικής ρινίτιδας και της ρινο-επιπεφυκίτιδας.

Προπιονική φλουטיκαζόνη

Η προπιονική φλουטיκαζόνη είναι ένα συνθετικό τριφθοριούχο κορτικοστεροειδές που διαθέτει πολύ υψηλή συγγένεια προς τον υποδοχέα των γλυκοκορτικοειδών και έχει ισχυρή αντιφλεγμονώδη δράση, π.χ. είναι 3-5 φορές πιο ισχυρό από τη δεξαμεθαζόνη σε δοκιμασίες πρόσδεσης σε κλωνοποιημένο ανθρώπινο υποδοχέα γλυκοκορτικοειδών και γονιδιακής έκφρασης.

Υδροχλωρική αζελαστίνη

Η αζελαστίνη, ένα παράγωγο της φθαλαζινόνης, είναι ταξινομημένη ως ισχυρός μακράς δράσης αντιαλλεργικός παράγοντας με εκλεκτικές H₁-ανταγωνιστικές, σταθεροποιητικές των μαστοκυττάρων και αντιφλεγμονώδεις ιδιότητες. Δεδομένα από *in vivo* (προκλινικές) και *in vitro* μελέτες δείχνουν ότι η αζελαστίνη αναστέλλει τη σύνθεση ή την απελευθέρωση των χημικών διαμεσολαβητών, οι οποίοι είναι διαπιστωμένο ότι σχετίζονται με το πρώιμο και όψιμο στάδιο των αλλεργικών αντιδράσεων, π.χ. των λευκοτριενίων, της ισταμίνης, του παράγοντα ενεργοποίησης των αιμοπεταλίων (PAF) και της σεροτονίνης. Εντός 15 λεπτών από τη χορήγηση παρατηρείται ανακούφιση των ρινικών αλλεργικών συμπτωμάτων.

Bileni Ρινικό Εκνέφωμα

Σε 4 κλινικές μελέτες ενηλίκων και εφήβων με αλλεργική ρινίτιδα, ένας ψεκασμός σε κάθε ρουθούνη δύο φορές ημερησίως του Bileni Ρινικό Εκνέφωμα βελτίωσε σημαντικά τα ρινικά συμπτώματα (περιλαμβανομένων ρινόρροιας, ρινικής συμφόρησης, πταρμού και ρινικού κνησμού) σε σύγκριση με το εικονικό φάρμακο, την μονοθεραπεία υδροχλωρικής αζελαστίνης και την μονοθεραπεία προπιονικής φλουτικαζόνης. Βελτίωσε σημαντικά τα οφθαλμικά συμπτώματα (περιλαμβανομένου κνησμού, αυξημένης παραγωγής δακρύων/δακρύρροιας και ερυθρότητας των οφθαλμών) και τη σχετιζόμενη με την πάθηση ποιότητα ζωής των ασθενών (Ερωτηματολόγιο για την Ποιότητα Ζωής Ασθενών με Ρινοεπιπεφυκίτιδα (Rhinoconjunctivitis Quality of Life Questionnaire) – RQLQ) και στις 4 μελέτες.

Σε σύγκριση με ένα ρινικό εκνέφωμα προπιονικής φλουτικαζόνης που διατίθεται στην κυκλοφορία, σημαντική βελτίωση των συμπτωμάτων (50% μείωση στη σοβαρότητα των ρινικών συμπτωμάτων) επιτεύχθηκε σημαντικά νωρίτερα (3 ημέρες και περισσότερο) με το Bileni Ρινικό Εκνέφωμα. Η ανώτερη επίδραση του Bileni Ρινικό Εκνέφωμα συγκριτικά με το ρινικό εκνέφωμα προπιονικής φλουτικαζόνης διατηρήθηκε κατά τη διάρκεια μιας μελέτης ενός έτους σε ασθενείς με χρόνια εμμένουσα αλλεργική ρινίτιδα και μη αλλεργική/αγγειοκινητική ρινίτιδα.

Σε μία μελέτη θαλάμου χαμηλής πίεσης με έκθεση στο αλλεργιογόνο γύρη αμβροσίας (ragweed pollen), η πρώτη στατιστικά σημαντική ανακούφιση των ρινικών συμπτωμάτων παρατηρήθηκε 5 λεπτά μετά τη χορήγηση του Bileni Ρινικό Εκνέφωμα (σε σύγκριση με το εικονικό φάρμακο). Στα 15 λεπτά μετά τη χορήγηση του Bileni, το 60% των ασθενών ανέφερε κλινικά σημαντική μείωση της βαθμολογίας των συμπτωμάτων κατά τουλάχιστον 30%.

5.2 Φαρμακοκινητικές ιδιότητες

Απορρόφηση

Μετά από ενδορρινική χορήγηση δύο ψεκασμών του Bileni Ρινικό Εκνέφωμα σε κάθε ρουθούνη (548 mcg υδροχλωρικής αζελαστίνης και 200 mcg προπιονικής φλουτικαζόνης), η μέση (\pm τυπική απόκλιση) μέγιστη έκθεση στο πλάσμα (C_{max}) ήταν $194,5 \pm 74,4$ pg/mL για την αζελαστίνη και $10,3 \pm 3,9$ pg/mL για την προπιονική φλουτικαζόνη ενώ η μέση συνολική έκθεση (AUC) ήταν 4.217 ± 2.618 pg/mL*hr για την αζελαστίνη και $97,7 \pm 43,1$ pg/mL*hr για την προπιονική φλουτικαζόνη. Ο διάμεσος χρόνος έως τη μέγιστη έκθεση (t_{max}) μετά από εφάπαξ δόση ήταν 0,5 ώρα για την αζελαστίνη και 1,0 ώρα για την προπιονική φλουτικαζόνη.

Η συστηματική έκθεση στην προπιονική φλουτικαζόνη ήταν αυξημένη κατά ~50% συγκρίνοντας το Bileni Ρινικό Εκνέφωμα με ένα ρινικό εκνέφωμα προπιονικής φλουτικαζόνης που διατίθεται στην κυκλοφορία. Το Bileni Ρινικό Εκνέφωμα ήταν ισοδύναμο με ένα ρινικό εκνέφωμα αζελαστίνης, που διατίθεται στην κυκλοφορία, αναφορικά με τη συστηματική έκθεση στην αζελαστίνη. Δεν υπήρξαν ενδείξεις φαρμακοκινητικών αλληλεπιδράσεων μεταξύ της υδροχλωρικής αζελαστίνης και της προπιονικής φλουτικαζόνης.

Κατανομή

Η προπιονική φλουτικαζόνη έχει μεγάλο όγκο κατανομής στη σταθεροποιημένη κατάσταση (περίπου 318 λίτρα). Η σύνδεση με τις πρωτεΐνες του πλάσματος είναι 91%.

Ο όγκος κατανομής της αζελαστίνης είναι υψηλός, υποδεικνύοντας κατανομή κυρίως στους περιφερικούς ιστούς. Το επίπεδο της πρωτεϊνικής σύνδεσης είναι 80-90%. Επιπλέον, και τα δύο φάρμακα έχουν μεγάλο θεραπευτικό εύρος. Επομένως, η πιθανότητα φαρμακευτικών αλληλεπιδράσεων λόγω εκτόπισης είναι χαμηλή.

Βιομετασχηματισμός

Η προπιονική φλουτικαζόνη απομακρύνεται ταχέως από τη συστηματική κυκλοφορία, κυρίως μέσω ηπατικού μεταβολισμού σε αδρανή μεταβολίτη του καρβοξυλικού οξέος, μέσω του ενζύμου CYP3A4 του κυτοχρώματος P450. Η προπιονική φλουτικαζόνη όταν καταπίνεται υπόκειται επίσης σε εκτεταμένο μεταβολισμό πρώτης διόδου. Η αζελαστίνη μεταβολίζεται σε *N*-δεσμεθυλαζελαστίνη μέσω διαφόρων ισοενζύμων CYP, κυρίως των CYP3A4, CYP2D6 και CYP2C19.

Αποβολή

Ο ρυθμός αποβολής της ενδοφλεβίως χορηγούμενης προπιονικής φλουτικαζόνης είναι γραμμικός για το εύρος δόσεων 250-1.000 μικρογραμμαρίων και χαρακτηρίζεται από υψηλό βαθμό κάθαρσης στο πλάσμα (CL=1,1 l/min). Οι μέγιστες συγκεντρώσεις πλάσματος μειώνονται κατά περίπου 98% εντός 3-4 ωρών και μόνον οι χαμηλές συγκεντρώσεις πλάσματος συσχετίστηκαν με τον τελικό χρόνο ημίσειας ζωής των 7,8 ωρών. Η νεφρική κάθαρση της προπιονικής φλουτικαζόνης είναι αμελητέα (<0,2%) και μικρότερη από 5% με τη μορφή του μεταβολίτη του καρβοξυλικού οξέος. Η κύρια οδός αποβολής είναι η απέκκριση της προπιονικής φλουτικαζόνης και των μεταβολιτών της στη χολή.

Οι χρόνοι ημίσειας ζωής πλάσματος μετά από εφάπαξ δόση αζελαστίνης είναι περίπου 20-25 ώρες για την αζελαστίνη και περίπου 45 ώρες για το θεραπευτικά δραστικό μεταβολίτη *N*-δεσμεθυλαζελαστίνη. Η αποβολή πραγματοποιείται κυρίως μέσω των κοπράνων. Η παρατεταμένη απέκκριση μικρών ποσοτήτων της δόσης στα κόπρανα υποδεικνύει ότι μπορεί να λαμβάνει χώρα σε κάποιο βαθμό εντεροηπατική κυκλοφορία.

5.3 Προκλινικά δεδομένα για την ασφάλεια

Προπιονική φλουτικαζόνη

Τα ευρήματα από γενικές τοξικολογικές μελέτες ήταν παρόμοια με εκείνα που παρατηρήθηκαν με άλλα γλυκοκορτικοειδή και συσχετίζονται με υπερβολική φαρμακολογική δράση. Τα ευρήματα αυτά δεν είναι πιθανό να αφορούν σε ανθρώπους, στους οποίους χορηγούνται οι συνιστώμενες ρινικές δόσεις, με αποτέλεσμα η συστηματική έκθεση να είναι ελάχιστη. Δεν έχουν παρατηρηθεί γονοτοξικές επιδράσεις της προπιονικής φλουτικαζόνης σε συμβατικούς ελέγχους γονοτοξικότητας. Περαιτέρω, δεν υπήρξαν σχετικές με τη θεραπεία αυξήσεις στη συχνότητα εμφάνισης όγκων στη διάρκεια μελετών εισπνοής δύο ετών σε αρουραίους και ποντικούς.

Σε μελέτες σε πειραματόζωα τα γλυκοκορτικοειδή έχουν δείξει ότι προκαλούν δυσμορφίες περιλαμβανομένων λυκοστόματος και επιβράδυνσης της ενδομήτριας ανάπτυξης. Και σε αυτή την περίπτωση, η συγκεκριμένη επίδραση δεν είναι πιθανό να αφορά στους ανθρώπους, στους οποίους χορηγούνται οι συνιστώμενες ρινικές δόσεις, με αποτέλεσμα η συστηματική έκθεση να είναι ελάχιστη (βλ. παράγραφο 5.2).

Υδροχλωρική αζελαστίνη

Η υδροχλωρική αζελαστίνη δεν έδειξε δυναμικό ευαισθητοποίησης στο ινδικό χοιρίδιο. Η αζελαστίνη δεν έδειξε δυναμικό γονοτοξικότητας σε σειρά *in vitro* και *in vivo* ελέγχων, ούτε δυναμικό καρκινογένεσης σε ποντικούς ή αρουραίους. Σε αρσενικούς και θηλυκούς αρουραίους, η αζελαστίνη σε δόσεις υψηλότερες των 3 mg/kg/ημέρα προκάλεσε δόσοεξαρτώμενη μείωση του δείκτη γονιμότητας. Δεν ανιχνεύτηκαν σχετικές με την ουσία αλλοιώσεις στα αναπαραγωγικά όργανα των αρσενικών ή των θηλυκών ζώων κατά τη διάρκεια μελετών χρόνιας τοξικότητας, ωστόσο οι εμβρυοτοξικές και τερατογόνες επιδράσεις σε αρουραίους, ποντικούς και κουνέλια εμφανίστηκαν μόνον σε τοξικές για τη μητέρα δόσεις (για παράδειγμα, παρατηρήθηκαν σκελετικές δυσμορφίες σε αρουραίους και ποντικούς σε δόσεις 68,6 mg/kg/ημέρα).

Bileni Ρινικό Εκνέφωμα

Μελέτες ενδορρινικής τοξικότητας με επαναλαμβανόμενες δόσεις σε αρουραίους για διάστημα έως και 90 ημερών και σε σκύλους για 14 ημέρες με το Bileni Ρινικό Εκνέφωμα δεν έδειξαν νέες ανεπιθύμητες επιδράσεις σε σύγκριση με τα επιμέρους συστατικά.

6. ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΕΣ ΠΛΗΡΟΦΟΡΙΕΣ

6.1 Κατάλογος εκδόχων

Αιθυλενοδιαμινοτετραοξικό δινάτριο άλας
Γλυκερόλη
Μικροκρυσταλλική κυτταρίνη
Νατριούχος καρμελλόζη
Πολυσορβικό 80

Χλωριούχο βενζαλκόνιο
Φαινυλαιθυλαλκοόλη
Κεκαθαρμένο ύδωρ

6.2 Ασυμβατότητες

Δεν εφαρμόζεται.

6.3 Διάρκεια ζωής

Φιάλη με 6,4 g εναιωρήματος σε φιάλες των 10 ml: 18 μήνες

Φιάλη με 23 g εναιωρήματος σε φιάλες των 25 ml: 2 χρόνια

Διάρκεια ζωής κατά τη διάρκεια της χρήσης (μετά την πρώτη χρήση): 6 μήνες

6.4 Ιδιαίτερες προφυλάξεις κατά τη φύλαξη του προϊόντος

Μην ψύχετε ή καταψύχετε.

6.5 Φύση και συστατικά του περιέκτη

Σκουρόχρωμη γυάλινη φιάλη Τύπου I με εφαρμοσμένη αντλία ψεκασμού, ρινικό ακροφύσιο πολυπροπυλενίου (ενεργοποιητής) και προστατευτικό κάλυμμα για τη σκόνη, που περιέχει 6,4 g (τουλάχιστον 28 ψεκασμοί) και 23 g (τουλάχιστον 120 ψεκασμοί) εναιωρήματος.

Μεγέθη συσκευασίας

1 φιάλη με 6,4 g εναιωρήματος σε φιάλες των 10 ml (τουλάχιστον 28 ψεκασμοί), 1 φιάλη με 23 g εναιωρήματος σε φιάλες των 25 ml (τουλάχιστον 120 ψεκασμοί).

Πολλαπλές συσκευασίες που περιέχουν 64 g (10 φιάλες των 6,4 g) εναιωρήματος ρινικού εκνεφώματος, πολλαπλές συσκευασίες που περιέχουν 69 g (3 φιάλες των 23 g) εναιωρήματος ρινικού εκνεφώματος.

Μπορεί να μην κυκλοφορούν όλες οι συσκευασίες.

6.6 Ιδιαίτερες προφυλάξεις απόρριψης και άλλος χειρισμός

Καμία ειδική υποχρέωση για την απόρριψη.

7. ΚΑΤΟΧΟΣ ΤΗΣ ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ

Κάτοχος Άδειας Κυκλοφορίας στην Ελλάδα και στην Κύπρο
MEDA Pharmaceuticals A.E.

Αγίου Δημητρίου 63
Άλιμος, 17456

Τοπικός Αντιπρόσωπος Κύπρου

Βαρνάβας Χατζηπαναγής Λτδ.,
Λεωφ. Γιάννου Κρανιδιώτη 226,
2234, Λατσία, Λευκωσία,
Τηλ.: 22207700

8. ΑΡΙΘΜΟΣ(ΟΙ) ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ

Ελλάδα:

Κύπρος:

9. ΗΜΕΡΟΜΗΝΙΑ ΠΡΩΤΗΣ ΕΓΚΡΙΣΗΣ/ΑΝΑΝΕΩΣΗΣ ΤΗΣ ΑΔΕΙΑΣ

Για την Ελλάδα

Ημερομηνία πρώτης έγκρισης: : 09 Ιουνίου 2017

Ημερομηνία τελευταίας ανανέωσης: 07 Αυγούστου 2018

Για την Κύπρο

Ημερομηνία πρώτης έγκρισης: 05 Αυγούστου 2013

Ημερομηνία τελευταίας ανανέωσης: 09 Ιανουαρίου 2019

10. ΗΜΕΡΟΜΗΝΙΑ ΑΝΑΘΕΩΡΗΣΗΣ ΤΟΥ ΚΕΙΜΕΝΟΥ